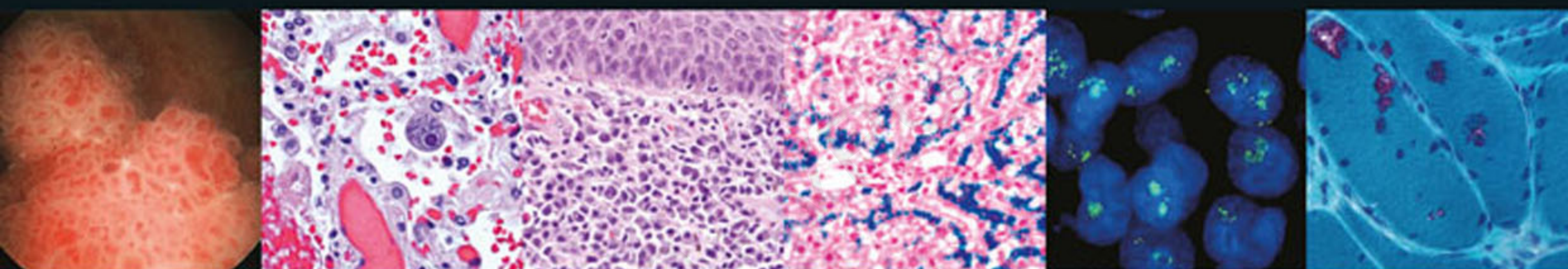
Student CONSULT

WWW.STUDENTCONSULT.COM.BR

Vinay Kumar

Abul K. Abbas

Jon C. Aster



Robbins PATOLOGIA BÁSICA

SAUNDERS



TRADUÇÃO DA 9ª EDIÇÃO

Robbins Patologia Básica

Página deixada intencionalmente em branco

ROBBINS

Patologia Básica

NONA EDIÇÃO

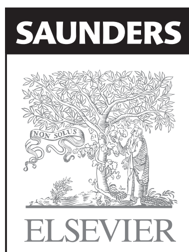
Vinay Kumar, MBBS, MD, FRCPath
Donald N. Pritzker Professor
Chair, Department of Pathology
Biologic Sciences Division and
Pritzker School of Medicine
University of Chicago
Chicago, Illinois

Abul K. Abbas, MBBS
Distinguished Professor and Chair
Department of Pathology
University of California San Francisco
San Francisco, California

Jon C. Aster, MD, PhD
Professor of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

ARTIST
James A. Perkins, MS, MFA

SAUNDERS



ISBN: 978-85-352-6294-0
ISBN (versão eletrônica): 978-85-352-6840-9
ISBN (plataformas digitais): 978-85-352-6299-5

ISBN: 978-1-4377-1781-5

Capa
Folio Design

Editoração Eletrônica
Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.
Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, n° 111 – 16° andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, n° 753 – 8° andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
sac@elsevier.com.br

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site
www.elsevier.com.br

Nota

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

R545

Robbins, patologia básica / Vinay Kumar... [et al] ; [tradução de Claudia Coana... et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2013.
928 p. : il. ; 28 cm

Tradução de: Robbins basic pathology, 9th ed
ISBN 978-85-352-6294-0

1. Patologia. I. Kumar, Vinay.

12-7369. CDD: 616.07
CDU: 616

11.10.12 24.10.12 039920

DEDICATÓRIA

Aos nossos filhos e a uma neta especial,
Kiera Chapman Kumar

Página deixada intencionalmente em branco

Tradução e Revisão Científica

REVISÃO CIENTÍFICA

João Lobato dos Santos
Anatomopatologista do Instituto de Patologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro
Professor de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Petrópolis e da Escola de Medicina da FundaçãoTécnico-Educacional Souza Marques, RJ
Chefe do Instituto de Patologia da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro

TRADUÇÃO

Adriana Pittella Sudré (Cap. 8)
Doutora em Ciências pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ)
Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)
Professora Adjunta da Disciplina de Parasitologia da UFF

Alexandre Vianna Aldighieri Soares (Cap. 19)
Médico graduado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Especialista em Clínica Médica e Endocrinologia pelo Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione

Claudia Coana (Cap. 10)
Tradutora graduada pela Faculdade Ibero-Americana (UNIBERO), SP

Daniela Otero Pereira da Costa (Cap. 9)
Mestre e Doutora em Patologia pela UFF

Debora dos Santos Tavares (Cap. 11)
Doutora em Ciências e Engenharia de Materiais pela UFRJ
Mestre em Patologia pela UFF
Cirurgiã-dentista graduada pela UFF

Denise Costa Rodrigues (Caps. 14 e 18)
Bacharel em Tradução pela Universidade de Brasília (UnB)
Pós-graduada em Tradução Inglês pela Unifran

Fabrizio Grandi (Cap. 12)
Médico Veterinário Patologista Graduado pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP (FMVZ/USP)
Residência em Patologia pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da UNESP-Botucatu (FMVZ/UNESP)
Mestre em Patologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-Botucatu)

Hugo Enrique Orsini Beserra (Cap. 13)
Médico Veterinário graduado pela Universidade Estadual do Ceará (UECE)
Residência em Patologia Veterinária pela UNESP-Araçatuba
Mestrando em Patologia Veterinária pela UNESP-Botucatu

José de Assis Silva Júnior (Caps. 7 e 23)
Especialista em Estomatologia pela UFRJ
Mestre e Doutor em Patologia pela UFF

Luiz Claudio de Queiroz Faria (Cap. 22)
Tradutor Técnico Inglês/Português, Espanhol/Português

Maria das Graças Fernandes Sales (Caps. 1 e 2)
Doutora em Ciências Morfológicas pela UFRJ
Chefe do Departamento de Ciências Morfológicas da Escola de Medicina Souza Marques
Professora Assistente da Escola de Medicina Souza Marques

Ramon de Souza Ferreira (Caps. 16 e 17)
Chefe do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital Federal dos Servidores do Estado
Professor da Disciplina de Fisiopatologia do Curso de Medicina da Fundação Souza Marques
Especialista em Anatomia Patológica pela Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Renata Jurema Medeiros (Cap. 4)
Tecnologista em Saúde Pública de Bio-Manguinhos (Fiocruz)
Mestre em Medicina Veterinária (Higiene Veterinária e Processamento Tecnológico de POA) pela UFF
Doutora em Vigilância Sanitária (Toxicologia) pela Fiocruz

Silvia Mariangela Spada (Caps. 3 e 5)
Especialização em Tradução (cursos extracurriculares) pela Universidade de São Paulo (USP)
Bacharel em Letras pela Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da USP

Taís Fontoura de Almeida (Cap. 15)
Mestre em Patologia pela Universidade Federal da Bahia
Doutor em Patologia pela Universidade Federal da Bahia
Professor no Departamento de Histologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Tatiana Ferreira Robaina (Índice)
Cirurgiã-dentista pela Universidade Federal de Pelotas (UFPEL)
Doutora em Microbiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)

Colaboradores

Charles E. Alpers, MD
Professor and Vice Chair
Department of Pathology
University of Washington
Seattle, Washington
O Rim e seu Sistema Coletor

Jonathan Epstein, MD
Professor of Pathology, Urology, and Oncology
The Reinhard Professor of Urological Pathology
Director of Surgical Pathology
The Johns Hopkins Medical Institutions
Baltimore, Maryland
Sistema Genital Masculino e Trato Urinário Inferior

Agnes B. Fogo, MD
John L. Shapiro Chair of Pathology
Professor of Pathology, Microbiology, Immunology, Medicine, and Pediatrics
Director, Renal/EM Division of Pathology
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee
O Rim e seu Sistema Coletor

Matthew P. Frosch, MD, PhD
Lawrence J. Henderson Associate Professor of Pathology and Health Sciences & Technology
Harvard Medical School
Director, C.S. Kubik Laboratory for Neuropathology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Sistema Nervoso Central

Aliya Noor Husain, MBBS
Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Pulmão

Alexander J.F. Lazar, MD, PhD
Associate Professor
Departments of Pathology and Dermatology
The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Pele

Mark W. Lingen, DDS, PhD
Associate Professor
Department of Pathology
The University of Chicago, Chicago, Illinois
Cavidade Oral e Trato Gastrointestinal

Anirban Maitra, MBBS
Professor of Pathology and Oncology
The Johns Hopkins University School of Medicine
Pathologist
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland
Doenças Genéticas e Pediátricas; Pâncreas; Sistema Endócrino

Alexander J. McAdam, MD, PhD
Associate Professor of Pathology
Harvard Medical School
Medical Director, Infectious Diseases Diagnostic Laboratory
Children's Hospital
Boston, Massachusetts
Patologia Geral das Doenças Infecciosas

Richard N. Mitchell, MD, PhD
Lawrence J. Henderson Professor of Pathology and Health Sciences & Technology
Department of Pathology
Harvard Medical School
Staff Pathologist
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Distúrbios Hemodinâmicos, Tromboembolismo e Choque; Vasos Sanguíneos; Coração

Peter Pytel, MD
Assistant Professor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Nervos Periféricos e Músculos

Andrew E. Rosenberg, MD
Clinical Professor of Pathology
Director, Bone and Soft Tissue Pathology
Department of Pathology
Miller School of Medicine
University of Miami
Miami, Florida
Ossos, Articulações e Tumores de Tecidos Moles

Husain A. Sattar, MD
Assistant Professor of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Sistema Genital Feminino e Mama

Arlene H. Sharpe, MD, PhD
Professor of Microbiology and Immunobiology, and Pathology
Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Patologia Geral das Doenças Infecciosas

Thomas Stricker, MD, PhD
Instructor
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Neoplasia

Neil D. Theise, MD
Professor
Departments of Pathology and Medicine (Digestive Diseases)
Beth Israel Medical Center of Albert Einstein College of Medicine
New York, New York
Fígado, Vesícula Biliar e Trato Biliar

Jerrold R. Turner, MD, PhD
Sara and Harold Lincoln Thompson Professor
Associate Chair
Department of Pathology
The University of Chicago
Chicago, Illinois
Cavidade Oral e Trato Gastrointestinal

Wei-Lien Wang, MD
Assistant Professor of Pathology
Section of Soft Tissue and Dermatopathology
The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center
Houston, Texas
Pele

Edward C. Klatt, MD
Professor and Academic Administrator
Department of Pathology
Florida State University College of Medicine
Tallahassee, Florida
Editor de Fotografia

Raminder Kumar, MBBS, MD
Chicago, Illinois
Editor clínico de Doenças do Coração, Pulmão, Pâncreas, Cavidade Oral e Trato Gastrointestinal, e Fígado

Richard N. Mitchell, MD, PhD
Lawrence J. Henderson Professor of Pathology and Health Sciences & Technology
Department of Pathology
Harvard Medical School
Staff Pathologist
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts
Editor de Targeted Therapy (Online)

Prefácio

QUARENTA ANOS DE *PATOLOGIA BÁSICA*

Ao chegarmos ao quadragésimo ano da publicação do *Robbins Patologia Básica*, é relevante citar Stanley Robbins em seu prefácio da primeira edição (1971):

"Tanto em livros como em seres humanos, observa-se que dentro de cada um existem várias facetas que precisam ganhar independência. Em certo sentido, este livro mantém essa relação com o seu progenitor mais substancial, o *Robbins Patologia*. Surgiu de uma avaliação do dilema enfrentado pelo moderno estudante de medicina. À medida que o currículo se reestruturou, dando lugar a uma ênfase maior à experiência clínica, da mesma forma o tempo para a leitura se tornou restrito. [...] Ao escrever este livro, as lesões raras e 'esotéricas' são omitidas sem apologia, e as infrequentes ou insignificantes são descritas apenas de forma breve. No entanto, percebemos que é importante considerar o mais completamente possível as patologias importantes."

Os objetivos desta edição do "bebê Robbins" permanecem fiéis a essa visão de Stanley Robbins.

Este é um momento estimulante para os estudantes de medicina, pois os mecanismos fundamentais de doença estão sendo revelados a um ritmo vertiginoso. A patologia é central à compreensão da base molecular da doença, e tentamos capturar a essência desse novo conhecimento na nona edição do *Robbins Patologia Básica*. Acreditamos firmemente que a patologia constitui o fundamento científico da medicina, e os avanços nas ciências básicas acabaram por nos ajudar a compreender as doenças em cada paciente. Assim, enquanto muitas das novas descobertas em genômica e medicina personalizada são abordadas nos capítulos iniciais sobre patologia geral, empenhamo-nos em incluir ao longo do texto o impacto dos avanços científicos nos sistemas de órgãos descritos. Para enfatizar a importância dos mecanismos de doença na prática da medicina, ressaltamos as seções que tratam de patogenia. Nos últimos anos, o conhecimento da base molecular da doença levou ao desenvolvimento de "terapias direcionadas". Elas são realçadas na forma de quadros Targeted Therapy na edição *on-line* em inglês deste livro. Esperamos que essa nova característica dê exemplos da medicina da "bancada do laboratório à beira do leito". Embora muitos "avanços" no laboratório ainda não tenham chegado à beira do leito, "dosamos" sua inclusão para que os estudantes comecem a experimentar como é estimulante estar na vanguarda em sua carreira.

Percebendo que o moderno estudante de medicina se sente sufocado quando tenta sintetizar pontos essenciais e tecnologia avançada, continuamos a usar os quadros de Sumário destinados a fornecer as informações-chave. Esses quadros foram mantidos sob o risco de acrescentar páginas ao livro porque, em geral, os estudantes nos dizem que os consideram úteis.

Muitas novas imagens coloridas — esquemas, fluxogramas e representações em diagramas da doença — foram acrescentadas para facilitar a compreensão de conceitos difíceis, como o controle do ciclo celular, funções dos genes do câncer, interações entre o HIV e seus receptores, além da base bioquímica da morte celular por apoptose. Mais ilustrações foram acrescentadas, num total que ultrapassa 1.000. A formatação e as cores das tabelas mudaram para maior clareza.

Apesar das extensas modificações e revisões, nossos objetivos permanecem essencialmente inalterados. Ainda que tenhamos entrado na era da genômica, instrumentos consagrados pelo tempo de análise macro e microscópica continuam a ser úteis, e as mudanças morfológicas são ressaltadas para pronta referência. Manteve-se grande ênfase nas correlações clinicopatológicas e, sempre que viável, enfatizou-se o impacto da patologia molecular sobre a prática de medicina. É com prazer que vemos tudo isso ser realizado sem fazer qualquer "volume" na "cintura" do texto.

Continuamos a acreditar firmemente que a clareza na escrita e o uso apropriado da linguagem ampliam a compreensão e facilitam o processo de aprendizagem. Gerações de estudantes nos disseram que é agradável ler este livro. Esperamos que esta edição seja digna de sua tradição e, possivelmente, a aumente.

Página deixada intencionalmente em branco

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer ao nosso amigo de longa data e colega, Dr. Nelson Fausto, por suas contribuições à edição anterior deste livro. Continuamos a nos beneficiar de seus textos e edição.

Um esforço de tal monta não poderia se completar sem a ajuda de muitos indivíduos. Agradeço aos colaboradores dos vários capítulos. Muitos são veteranos do irmão mais velho deste texto, o chamado "Grande Robbins" estão listados no sumário. A cada um deles, meu especial agradecimento. Estamos felizes em continuar nossa colaboração com Jim Perkins, cujas ilustrações concretizam ideias abstratas e esclarecem difíceis conceitos, e damos as boas-vindas ao Dr. Raminder Kumar, que preparou vários capítulos no que se refere à precisão e adequação do conteúdo clínico.

Nossos assistentes, Valerie Driscoll, de Chicago, Ana Narvaez, de San Francisco, e Muriel Goutas, de Boston, merecem nossos agradecimentos pela coordenação das tarefas.

Muitos colegas aprimoraram o texto com críticas úteis em suas áreas de interesse. Entre eles está o Dr. Rick Aster, que "trouxe as últimas notícias" na área da ciência das alterações climáticas. Muitos outros ofereceram críticas de vários capítulos. São alguns deles os Drs. Tony Chang e Neeraj Jolly, da University of Chicago; os Drs. Ryan Gill, Andrew Horvai, Marta Margeta, Arie Perry e Mike Rosemblum, da University of California em San Francisco; o Dr. John Stone, do Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School; o Dr. Diego H. Castrillon, da UT Southwestern Medical School; e o Dr. Victor J. Thannickal, da University of Alabama em Birmingham. Outros nos forneceram preciosidades fotográficas de suas coleções particulares. Eles são individualmente reconhecidos nos créditos por suas colaborações. Por qualquer omissão não intencional apresentamos nossas desculpas.

Muitos, na Elsevier, merecem o reconhecimento por seus papéis na produção deste livro. Felizmente, este texto esteve em mãos de Rebecca Gruliow (Manager, Content Development), que foi nossa parceira em várias edições. Outros que merecem nossos agradecimentos são: Sarah Wunderly (Senior Project Manager) e Lou Forgione (Senior Book Designer). Bill Schmitt (Executive Content Strategist) continua a ser nosso "chefe de torcida" e amigo. Somos especialmente gratos a toda a equipe de produção por tolerar nossas demandas que, muitas vezes, estiveram próximas do "impossível" e por suportar nossas idiossincrasias durante os períodos de extrema exaustão que afligiram todos os autores que realizaram o que parecia uma tarefa interminável. Somos gratos a toda a equipe da Elsevier por compartilhar nossa paixão pela excelência.

Empreendimentos como este representam um pesado ônus para a família dos autores. Nós a agradecemos por sua tolerância às nossas ausências, físicas e emocionais. Fomos abençoados e fortalecidos por compartilharem conosco a crença de que nossos esforços são valiosos e úteis. Somos especialmente gratos às nossas esposas, Raminder Kumar, Ann Abbas e Erin Malone, que continuam a nos dar constante apoio.

E, finalmente, Vinay Kumar e Abul Abbas dão as boas-vindas a Jon Aster, que aperfeiçoou a 8ª edição do *Robbins Patologia Básica*, como coautor e editor. Nossa parceria prospera devida a uma visão compartilhada de excelência no ensino, apesar das diferenças de opiniões e de estilos individuais.

Página deixada intencionalmente em branco

Sumário

Capítulos sem nome de autor foram escritos pelos editores

CAPÍTULO

1

Lesão Celular, Morte Celular e Adaptações

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

INTRODUÇÃO À PATOLOGIA

Patologia é literalmente o estudo (*logos*) do sofrimento (*pathos*). Ela envolve a investigação das causas da doença e as alterações associadas em nível de células, tecidos e órgãos, que resultam em sinais e sintomas presentes no paciente. Existem dois termos importantes que os estudantes encontrarão durante o seu estudo de medicina e patologia:

- A *etiologia* é a origem da doença, que inclui as causas fundamentais e os fatores modificadores. Reconhece-se agora que as doenças mais comuns, como hipertensão, diabetes e câncer, são causadas por uma combinação de suscetibilidade genética herdada e várias influências ambientais. O entendimento dos fatores genéticos e ambientais causadores das doenças constitui o principal tema da medicina moderna.
- A *patogenia* refere-se às etapas do desenvolvimento da doença. Ela descreve como os fatores etiológicos iniciam as alterações moleculares e celulares que originam anormalidades estruturais e funcionais que caracterizam a doença. Enquanto a etiologia se refere a *por que* a doença surge, a patogenia descreve *como* a doença se desenvolve.

As definições da etiologia e da patogenia de uma doença não apenas são essenciais para a compreensão da doença, mas constituem também a base para o desenvolvimento de tratamentos racionais. Portanto, através da explicação das causas e do desenvolvimento da doença, a *patologia fornece a fundamentação científica para a prática da medicina.*

Para dar o diagnóstico e orientar a terapia na prática clínica, os patologistas identificam alterações na aparência macro ou microscópica (*morfologia*) das células e tecidos, e as alterações bioquímicas nos fluidos corporais (como o sangue e a urina). Os patologistas também usam várias técnicas morfológicas, moleculares, microbiológicas e imunológicas que identificam as alterações bioquímicas, estruturais e funcionais que ocorrem nas células, nos tecidos e nos órgãos em resposta a lesão. Tradicionalmente, a disciplina é dividida em patologia geral e patologia sistêmica; a primeira enfoca as alterações das células e tecidos causadas por estímulos patológicos, enquanto a segunda examina as reações e anormalidades de diferentes órgãos especializados. Neste livro, abordaremos, em primeiro lugar, os princípios fundamentais da patologia geral e depois os processos para a progressão de uma doença específica, em diferentes órgãos.

VISÃO GERAL DAS RESPOSTAS CELULARES AO ESTRESSE E AOS ESTÍMULOS NOCIVOS

As células são participantes ativos em seu ambiente, ajustando constantemente sua estrutura e função para se adaptarem às demandas de alterações e de estresse extracelular. Normalmente, as células mantêm um estado normal chamado *homeostasia*, no qual o meio intracelular é mantido dentro de uma faixa razoavelmente estreita dos parâmetros fisiológicos. Quando encontram um estresse fisiológico ou um estímulo patológico,

podem sofrer uma adaptação, alcançando um novo estado constante, preservando sua viabilidade e função. As principais respostas adaptativas são *hipertrofia*, *hiperplasia*, *atrofia* e *metaplasia*. Se a capacidade adaptativa é excedida ou se o estresse externo é inerentemente nocivo, desenvolve-se a *lesão celular* (Fig. 1-1). Dentro de certos limites, a lesão é *reversível* e as células retornam a um estado basal estável; entretanto, um estresse grave, persistente e de início rápido resulta em *lesão irreversível* e morte das células afetadas. A *morte celular* é um dos eventos mais cruciais na evolução da doença em qualquer tecido ou órgão. É resultante de várias causas, incluindo isquemia (redução do fluxo sanguíneo), infecções, toxinas e reações imunes. A morte celular constitui também um processo essencial e normal na embriogênese, no desenvolvimento dos órgãos e na manutenção da homeostasia.

As relações entre células normais, células adaptadas e células lesadas de modo reversível ou irreversível são bem ilustradas pelas respostas do coração aos diferentes tipos de estresses (Fig. 1-2). O miocárdio submetido a uma carga aumentada e persistente, como na hipertensão ou com estenose de uma valva, se adapta sofrendo *hipertrofia* — um aumento do tamanho das células individuais e finalmente de todo o coração — para gerar necessitada força contrátil maior. Se o aumento da demanda não for atenuado ou se o miocárdio for submetido a um fluxo sanguíneo reduzido (*isquemia*), devido a uma oclusão em artéria coronária, as células musculares sofrerão lesão. O miocárdio pode ser lesado de modo reversível se o estresse for leve ou se a oclusão arterial for incompleta ou suficientemente breve, ou pode sofrer lesão irreversível e morte celular (*infarto*) após oclusão completa e prolongada. Observe, também, que estresses e lesão afetam não apenas a morfologia, mas o estado funcional das células e tecidos. Portanto, os miócitos lesados de modo reversível não estão mortos e podem se assemelhar aos miócitos morfologicamente normais; entretanto, eles estão transitoriamente não

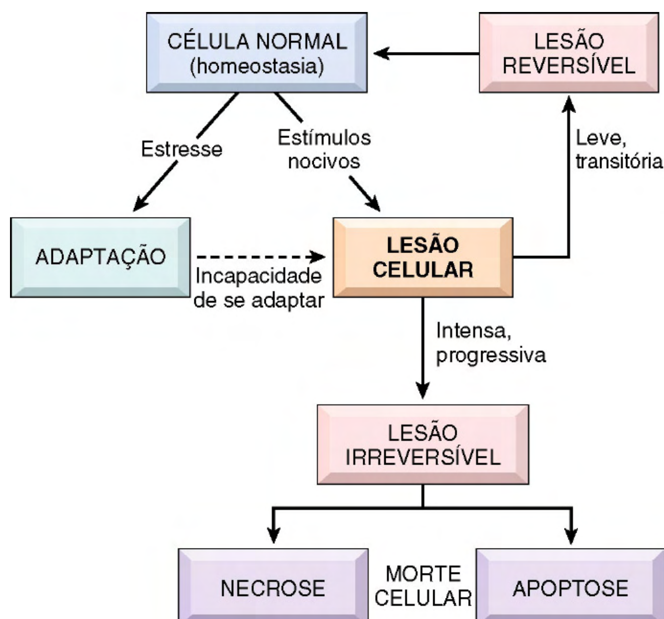


Figura 1-1 Estágios da resposta celular ao estresse e estímulos nocivos.

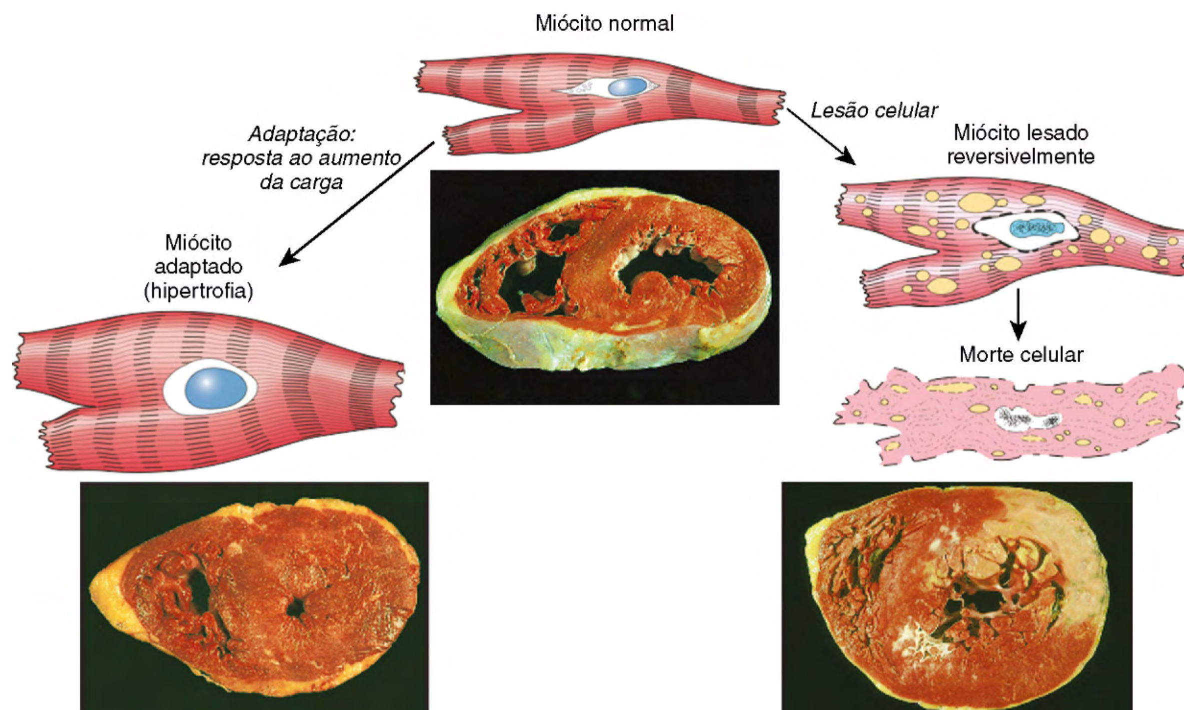


Figura 1-2 Relações entre células miocárdicas normais, adaptadas, lesadas de modo reversível e mortas. A adaptação celular ilustrada aqui é a hipertrofia, o tipo de lesão reversível é a isquemia, e a lesão irreversível é a necrose isquêmica de coagulação. No exemplo da hipertrofia miocárdica (*embaixo, esquerda*), a parede do ventrículo esquerdo é mais espessa que 2 cm (o normal é 1-1,5 cm). O miocárdio lesado de modo reversível mostra efeitos funcionais sem qualquer alteração macro ou microscópica ou alterações reversíveis, como tumefação celular e alteração gordurosa (*mostrada aqui*). No espécime exibindo necrose (*direita, embaixo*), a área clara transmural no ventrículo esquerdo posterolateral representa um infarto agudo do miocárdio. Os três cortes transversais do miocárdio foram corados com cloreto de trifeniltetrazólio, um substrato enzimático que colore o miocárdio viável em magenta. A ausência de coloração é devida à perda da enzima após a morte celular.

contráteis e, portanto, mesmo a lesão leve pode ter impacto clínico. Se uma forma específica de estresse induz adaptação ou causa lesão reversível ou irreversível, depende não apenas da natureza e gravidade do estresse, mas também de várias outras variáveis, que incluem o metabolismo celular basal e o suprimento sanguíneo e nutricional.

Neste capítulo, discutiremos primeiro como as células se adaptam ao estresse e depois as causas, os mecanismos e as consequências das várias formas de lesão celular aguda, incluindo lesão celular reversível, alterações subcelulares e morte celular. Concluiremos com três outros processos que afetam as células e os tecidos: os acúmulos intracelulares, a calcificação patológica e o envelhecimento celular.

ADAPTAÇÕES CELULARES AO ESTRESSE

As adaptações são alterações reversíveis em número, tamanho, fenótipo, atividade metabólica ou das funções celulares em resposta às alterações no seu ambiente. As *adaptações fisiológicas* normalmente representam respostas celulares à estimulação normal pelos hormônios ou mediadores químicos endógenos (p. ex., o aumento da mama e do útero, induzido por hormônio, durante a gravidez). As *adaptações patológicas* são respostas ao estresse que permitem às células modularem sua estrutura e função escapando, assim, da lesão. Tais adaptações podem ter várias formas distintas.

Hipertrofia

A hipertrofia é um aumento do tamanho das células que resulta em aumento do tamanho do órgão. Em contraste, a hiperplasia (discutida adiante) é caracterizada por aumento do número de células devido à proliferação de células diferenciadas e substituição por células-tronco do tecido. Dito de outro modo, na hipertrofia pura não existem células novas, apenas células maiores, contendo quantidade aumentada de proteínas estruturais e de organelas. A hiperplasia é uma resposta adaptativa em células capazes de replicação, enquanto a hipertrofia ocorre quando as células possuem capacidade limitada de se dividir. A hipertrofia e a hiperplasia podem também ocorrer juntas e, obviamente, ambas resultam em órgão aumentado (*hipertrófico*).

A hipertrofia pode ser fisiológica ou patológica e é causada pelo aumento da demanda funcional ou por fatores de crescimento ou estimulação hormonal específica.

- Durante a gravidez, o aumento fisiológico maciço do útero ocorre como consequência da hipertrofia e hiperplasia do músculo liso estimulado pelo estrogênio (Fig. 1-3). Ao contrário, as células musculares estriadas da musculatura esquelética e do coração podem sofrer apenas hipertrofia em resposta ao aumento da demanda porque, no adulto, elas possuem capacidade limitada de divisão. Portanto, os levantadores de peso podem desenvolver um físico aumentado apenas por hipertrofia de células musculares esqueléticas individuais.
- Um exemplo de hipertrofia celular patológica é o aumento cardíaco que ocorre com hipertensão ou doença de valva aórtica (Fig. 1-2).

Os mecanismos que influenciam a hipertrofia cardíaca envolvem, pelo menos, dois tipos de sinais: os *desencadeantes mecânicos*, como o estiramento, e os *desencadeantes tróficos*, que tipicamente são mediadores solúveis que estimulam o crescimento celular, como fatores de crescimento e hormônios adrenérgicos. Esses estímulos acionam as vias de transdução de sinais que levam à indução de vários genes, os quais, em torno, estimulam a síntese de numerosas proteínas celulares, incluindo fatores de crescimento e proteínas estruturais. O resultado é a síntese de mais proteínas e miofilamentos por célula, o que aumenta a força gerada com cada contração, permitindo que a célula alcance melhor desempenho. Há também uma troca de proteínas contráteis adultas para forma fetal ou neonatal. Por exemplo, durante a hipertrofia do músculo, a cadeia pesada da miosina α é substituída pela forma β da cadeia pesada de miosina, a qual possui contração mais lenta e energeticamente mais econômica.

Sejam quais forem os exatos mecanismos da hipertrofia, ela finalmente alcança um limite depois do qual o aumento da massa muscular não pode mais compensar a sobrecarga. Quando isso acontece no coração ocorrem várias alterações "degenerativas"

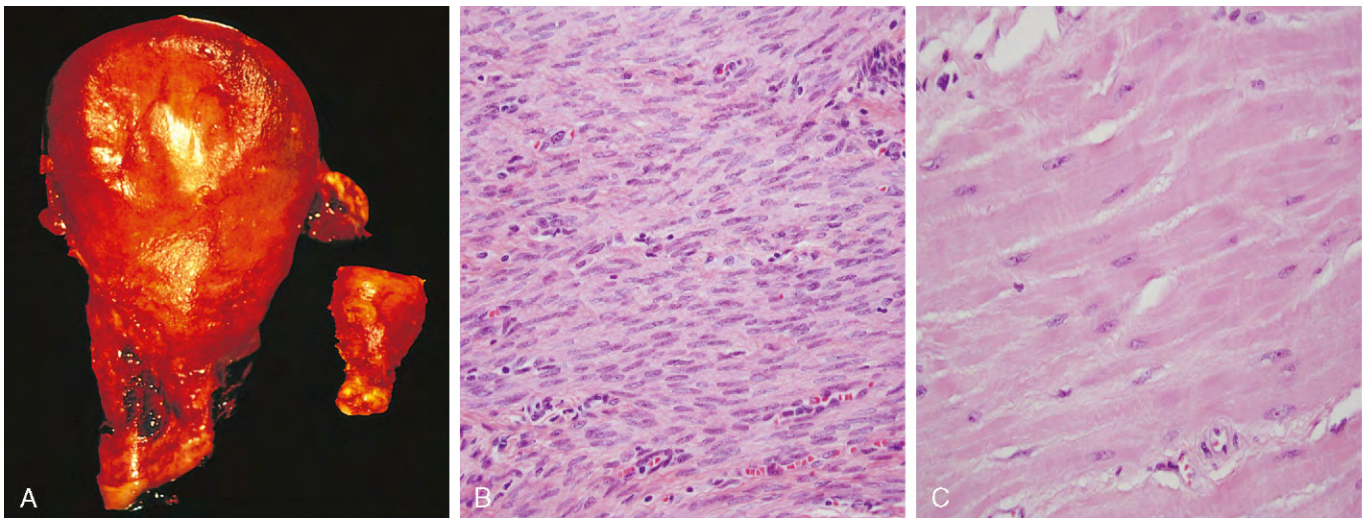


Figura 1-3 Hipertrofia fisiológica do útero durante a gravidez. **A**, Aparência macroscópica do útero normal (*direita*) e do útero grávido removido por hemorragia pós-parto (*esquerda*). **B**, Células musculares lisas uterinas, pequenas e fusiformes de útero normal. **C,** Células musculares lisas de útero grávido, roliças, grandes e hipertrofiadas, comparadas com **B.** (**B** e **C** no mesmo aumento.)

nas fibras miocárdicas, das quais as mais importantes são a fragmentação e a perda dos elementos contráteis das miofibrilas. As variáveis que limitam a hipertrofia continuada e causam as alterações regressivas não estão completamente esclarecidas. Existem limites finitos da vascularização para suprir adequadamente as fibras aumentadas, das mitocôndrias para suprir o trifosfato de adenosina (ATP) ou da maquinaria biossintética para produzir as proteínas contráteis ou outros elementos do citoesqueleto. O resultado dessas alterações é a dilatação ventricular e, finalmente, a falência cardíaca, uma sequência de eventos que ilustram como *uma adaptação ao estresse pode progredir para lesão celular funcionalmente significativa, caso o estresse não seja atenuado*.

Hiperplasia

Como discutido inicialmente, a hiperplasia ocorre se o tecido contém populações celulares capazes de se dividir; ocorre simultaneamente com a hipertrofia e sempre em resposta ao mesmo estímulo.

A hiperplasia pode ser fisiológica ou patológica. Em ambas as situações, a proliferação celular é estimulada por fatores de crescimento que são produzidos por vários tipos celulares.

- Os dois tipos de *hiperplasia fisiológica* são: (1) *hiperplasia hormonal*, exemplificada pela proliferação do epitélio glandular da mama feminina na puberdade e durante a gravidez e (2) *hiperplasia compensatória*, na qual cresce tecido residual após a remoção ou perda da porção de um órgão. Por exemplo, quando o fígado é parcialmente removido, a atividade mitótica das células restantes inicia-se 12 horas depois, restaurando o fígado ao seu peso normal. O estímulo para a hiperplasia nesse exemplo são os fatores de crescimento polipeptídicos produzidos pelos hepatócitos restantes, assim como as células não parenquimatosas do fígado (Capítulo 2). Após a restauração da massa do fígado, a proliferação celular é "desligada" pelos vários inibidores de crescimento.
- A maioria das formas de *hiperplasia patológica* é causada por estimulação excessiva hormonal ou por fatores do crescimento. Por exemplo, após um período menstrual normal, há aumento da proliferação do epitélio uterino, que normalmente é estritamente regulada pela estimulação dos hormônios hipofisários, pelo estrogênio ovariano e pela inibição através da progesterona. Entretanto, se o equilíbrio entre estrogênio e progesterona é alterado, ocorre a hiperplasia do endométrio, causa comum de sangramento menstrual anormal. A hiperplasia é também uma resposta importante das células do tecido conjuntivo na cicatrização de feridas na qual os fibroblastos e os vasos sanguíneos que proliferam auxiliam o reparo (Capítulo 2). Nesse processo, os fatores de crescimento são produzidos pelos leucócitos em resposta à lesão e pelas células na matriz extracelular. A estimulação pelos fatores de crescimento está envolvida também na hiperplasia associada a certas infecções virais; por exemplo, as papilomaviroses causam verrugas na pele e lesões mucosas compostas de massas de epitélio hiperplásico. Aqui os fatores de crescimento podem ser codificados por genes virais ou por genes das células infectadas.

É importante notar que, em todas essas situações, *o processo hiperplásico permanece controlado; se os sinais que a iniciam cessam, a hiperplasia desaparece.* É essa sensibilidade aos mecanismos de controle de regulação normal que diferencia as hiperplasias patológicas benignas das do câncer, no qual os mecanismos de controle do crescimento tornam-se desregulados ou ineficazes (Capítulo 5). Contudo, em muitos casos, a hiperplasia patológica constitui um solo fértil no qual o câncer pode surgir posteriormente. Por exemplo, pacientes com hiperplasia do endométrio têm risco aumentado de desenvolver câncer endometrial (Capítulo 18).

Atrofia

A diminuição do tamanho da célula, pela perda de substância celular, é conhecida como atrofia. Quando um número suficiente de células está envolvido, todo o tecido ou órgão diminui em tamanho, tornando-se atrófico (Fig. 1-4). Deve ser enfatizado que, embora as células atróficas tenham sua função diminuída, elas não estão mortas.

As causas da atrofia incluem a diminuição da carga de trabalho (p. ex., a imobilização de um membro para permitir o reparo de uma fratura), a perda da inervação, a diminuição do suprimento sanguíneo, a nutrição inadequada, a perda da estimulação endócrina e o envelhecimento (atrofia senil). Embora alguns desses estímulos sejam fisiológicos (p. ex., a perda da

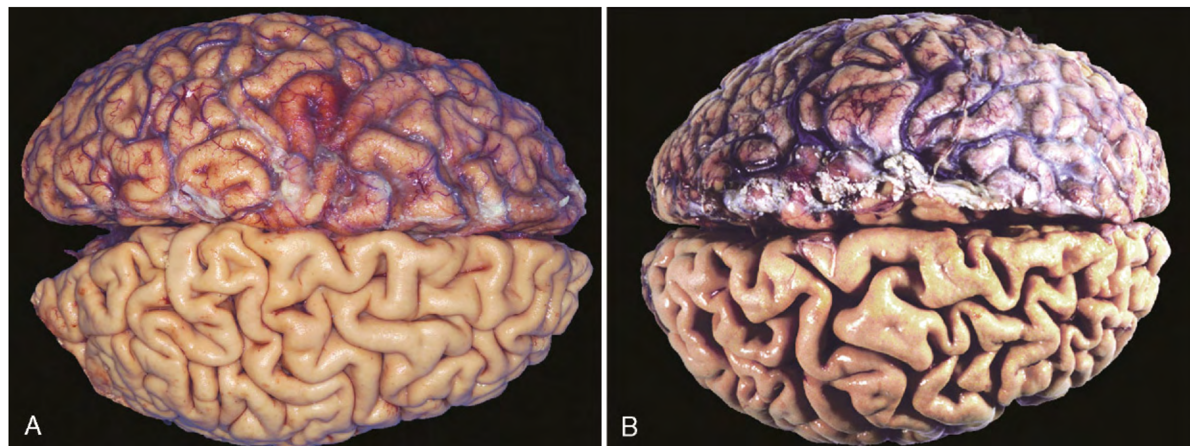


Figura 1-4 Atrofia. **A**, Cérebro normal de adulto jovem. **B**, Atrofia do cérebro em homem de 82 anos com doença cerebrovascular, resultante da redução do suprimento sanguíneo. Notar que a perda de substância do cérebro adelgaça o giro e alarga os sulcos. As meninges foram retiradas da metade direita de cada espécime para mostrar a superfície do cérebro.

estimulação hormonal na menopausa) e outros patológicos (p. ex., a desnervação), as alterações celulares fundamentais são idênticas. Elas representam uma retração da célula para um tamanho menor no qual a sobrevivência seja ainda possível; um novo equilíbrio é adquirido entre o tamanho da célula e a diminuição do suprimento sanguíneo, da nutrição ou da estimulação trófica.

Os mecanismos da atrofia consistem em uma combinação de síntese proteica diminuída e degradação proteica aumentada nas células.

- A síntese de proteínas diminui por causa da redução da atividade metabólica.
- A degradação das proteínas celulares ocorre, principalmente, pela *via ubiquitina-proteossoma.* A deficiência de nutrientes e o desuso ativam as ligases da ubiquitina, as quais conjugam as múltiplas cópias do pequeno peptídeo ubiquitina às proteínas celulares e direcionam essas proteínas para a degradação nos proteossomas. Acredita-se que essa via seja responsável também pela proteólise acelerada observada em várias condições catabólicas, incluindo a caquexia associada ao câncer.
- Em muitas situações, a atrofia é acompanhada também pelo aumento da autofagia, que resulta no aumento do número de *vacúolos autofágicos*. A autofagia ("comer a si próprio") é o processo no qual a célula privada de nutrientes digere seus próprios componentes no intuito de encontrar nutrição e sobreviver. Descreveremos esse processo mais adiante.

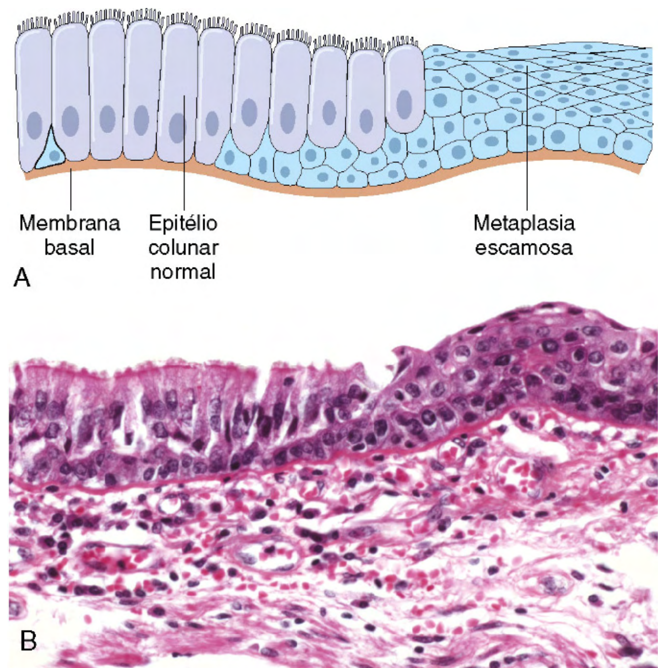


Figura 1-5 Metaplasia do epitélio colunar normal (*esquerda*) para epitélio escamoso (*direita*) em brônquio, mostrado esquematicamente em (**A**) e histologicamente em (**B**).

Metaplasia

Metaplasia é uma alteração reversível na qual um tipo celular adulto (epitelial ou mesenquimal) é substituído por outro tipo celular adulto. Nesse tipo de adaptação celular, uma célula sensível a determinado estresse é substituída por outro tipo celular mais capaz de suportar o ambiente hostil. Acredita-se que a metaplasia surja por uma reprogramação de células-tronco que se diferenciam ao longo de outra via, em vez de uma alteração fenotípica (transdiferenciação) de células já diferenciadas.

A metaplasia epitelial é exemplificada pela mudança escamosa que ocorre no epitélio respiratório em fumantes habituais de cigarros (Fig. 1-5). As células epiteliais normais, colunares e ciliadas da traqueia e dos brônquios são focal ou difusamente substituídas por células epiteliais escamosas estratificadas. O epitélio pavimentoso estratificado, mais resistente, torna-se mais capaz de sobreviver às substâncias químicas do cigarro do que o epitélio especializado, mais frágil, que não poderia tolerar. *Embora o epitélio escamoso metaplásico possua vantagens de sobrevivência, importantes mecanismos de proteção são perdidos,* como a secreção de muco e a remoção pelos cílios de materiais particulados. Portanto, a metaplasia epitelial é uma faca de dois gumes. Além disso, *as influências que induzem a transformação metaplásica, se persistirem, podem predispor à transformação maligna do epitélio.* De fato, a metaplasia escamosa do epitélio respiratório sempre coexiste com cânceres compostos por células escamosas malignas. Acredita-se que, inicialmente, fumar cigarros cause a metaplasia escamosa e, mais tarde, os cânceres surjam em alguns desses focos alterados. Como a vitamina A é essencial para a diferenciação normal do epitélio, sua deficiência pode induzir também a metaplasia escamosa no epitélio respiratório. A metaplasia não ocorre sempre no sentido do epitélio colunar para o epitélio escamoso; no refluxo gástrico crônico, o epitélio pavimentoso estratificado normal da porção inferior do esôfago pode sofrer transformação metaplásica para epitélio colunar do tipo gástrico ou intestinal. A metaplasia pode ocorrer também em células mesenquimais, mas nessas situações ela é geralmente uma reação a alguma alteração patológica e não uma resposta adaptativa ao estresse. Por exemplo, osso é formado em tecidos moles, particularmente nos focos de lesão.

RESUMO

Adaptações Celulares ao Estresse

- *Hipertrofia*: aumento do tamanho da célula e do órgão, sempre em resposta ao aumento da carga de trabalho; induzida por fatores de crescimento produzidos em resposta ao estresse mecânico ou outros estímulos; ocorre em tecidos incapazes de divisão celular.
- *Hiperplasia*: aumento do número de células em resposta a hormônios e outros fatores de crescimento; ocorre em tecidos cujas células são capazes de se dividir ou que contenham abundantes células-tronco.
- *Atrofia*: diminuição da célula e do órgão, como resultado da diminuição do suprimento de nutrientes ou por desuso; associada à diminuição de síntese celular e aumento da quebra proteolítica das organelas celulares.
- *Metaplasia*: alteração do fenótipo em células diferenciadas, sempre em resposta a irritação crônica que torna as células mais capazes de suportar o estresse; geralmente induzida por via de diferenciação alterada das células-tronco nos tecidos; pode resultar em redução das funções ou tendência aumentada para transformação maligna.

VISÃO GERAL DA LESÃO CELULAR E MORTE CELULAR

Como mencionado no início do capítulo, a lesão celular ocorre quando as células são estressadas tão excessivamente que não são mais capazes de se adaptar ou quando são expostas a agentes lesivos ou são prejudicadas por anomalias intrínsecas (p. ex., no DNA ou nas proteínas). Os diferentes estímulos lesivos afetam muitas vias metabólicas e organelas celulares. A lesão pode progredir de um estágio reversível e culminar em morte celular (Fig. 1-1).

- *Lesão celular reversível*. Nos estágios iniciais ou nas formas leves de lesão, as alterações morfológicas e funcionais são reversíveis se o estímulo nocivo for removido. Nesse estágio, embora existam anomalias estruturais e funcionais significativas, a lesão ainda não progrediu para um dano severo à membrana e dissolução nuclear.
- *Morte celular*. Com a persistência do dano, a lesão torna-se irreversível e, com o tempo, a célula não pode se recuperar e morre. *Existem dois tipos de morte celular — necrose e apoptose — que diferem em suas morfologias, mecanismos e papéis na fisiologia e na doença* (Fig. 1-6 e Tabela 1-1). Quando o dano às membranas é acentuado, as enzimas extravasam dos lisossomos, entram no citoplasma e digerem a célula, resultando em *necrose*. Os conteúdos celulares também extravasam através da membrana plasmática lesada e iniciam uma reação (inflamatória) no hospedeiro. A necrose é a principal via de morte celular em muitas lesões comumente encontradas, como as que resultam de isquemia, de exposição a toxinas, várias infecções e trauma. Quando a célula é privada de fatores de crescimento ou quando o DNA celular ou as proteínas são danificadas sem reparo, a célula se suicida por outro tipo de morte, chamado *apoptose*, que é caracterizada pela dissolução nuclear sem a perda da integridade da membrana. *Enquanto a necrose constitui sempre um processo patológico, a apoptose auxilia muitas funções normais e não está necessariamente associada à lesão celular patológica. Além disso, a apoptose, em certos papéis fisiológicos, não desencadeia uma resposta inflamatória.* As características morfológicas, os mecanismos e o significado dessas duas vias de morte celular são discutidos em mais detalhes nas próximas seções.

CAUSAS DA LESÃO CELULAR

As causas da lesão celular variam de trauma físico grosseiro de um acidente de automóvel a defeito em um único gene que resulta em uma enzima defeituosa, caracterizando uma doença

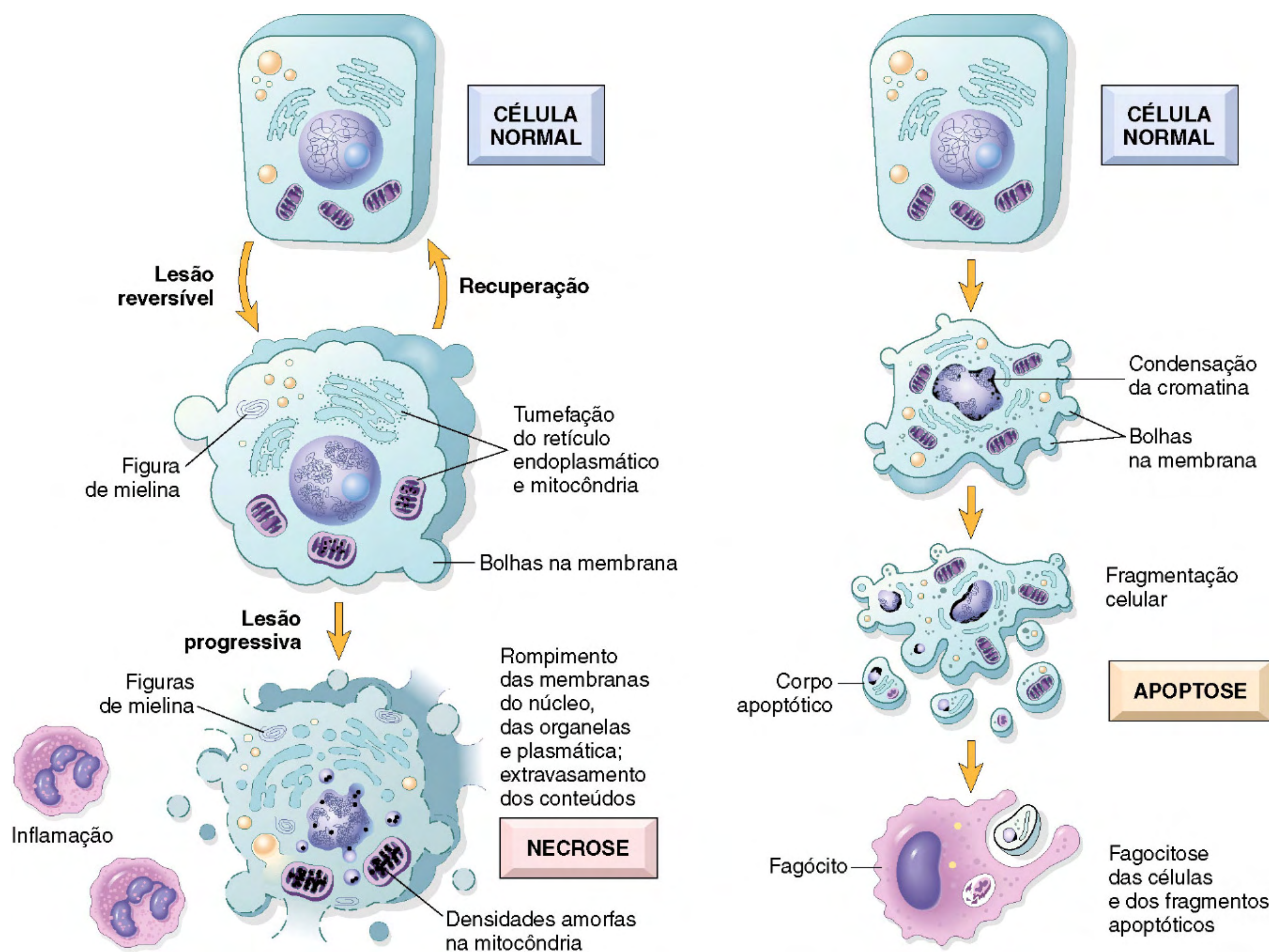


Figura 1-6 Características celulares da necrose (*esquerda*) e da apoptose (*direita*).

Tabela 1-1 Características da Necrose e da Apoptose

Característica	Necrose	Apoptose
Tamanho da célula	Aumentado (tumefação)	Reduzido (retração)
Núcleo	Picnose → cariorrexe → cariólise	Fragmentação em fragmentos do tamanho de nucleossomas
Membrana plasmática	Rompida	Intacta; estrutura alterada, especialmente a orientação dos lipídios
Conteúdos celulares	Digestão enzimática; extravasam da célula	Intactos; podem ser liberados nos corpos apoptóticos
Inflamação adjacente	Frequente	Não
Papel fisiológico ou patológico	Invariavelmente patológica (finalização da lesão celular irreversível)	Sempre fisiológica, eliminação de células não desejadas; pode ser patológica após algumas formas de lesão celular, especialmente lesão de DNA e proteína

DNA, ácido desoxirribonucleico.

metabólica específica. A maioria dos estímulos nocivos pode ser agrupada nas seguintes categorias.

Privação de Oxigênio

A *hipóxia*, ou deficiência de oxigênio, interfere com a respiração oxidativa aeróbica e constitui uma causa comum e extremamente importante de lesão e morte celulares. A hipóxia pode ser distinguida da *isquemia*, que é a perda do suprimento sanguíneo em um tecido devido ao impedimento do fluxo arterial ou à redução da drenagem venosa. Enquanto a isquemia é a causa mais comum de hipóxia, a deficiência de oxigênio pode resultar também da oxigenação inadequada do sangue, como na pneumonia, ou por redução da capacidade do sangue em transportar oxigênio, como na anemia ou envenenamento por monóxido de carbono (CO). (O CO forma um complexo estável com a hemoglobina que impede a ligação ao oxigênio.)

Agentes Químicos

Enorme número de substâncias químicas que podem lesar as células é amplamente conhecido; mesmo substâncias inócuas, como glicose, o sal ou mesmo água, se absorvidas ou administradas em excesso podem perturbar o ambiente osmótico, resultando em lesão ou morte celular. Os agentes comumente conhecidos como venenos causam severos danos em nível celular por alterarem a permeabilidade da membrana, a homeostasia osmótica ou a integridade de uma enzima ou cofator. A exposição a esses venenos pode culminar em morte de todo o organismo. Outros agentes potencialmente tóxicos são encontrados diariamente no nosso ambiente; eles incluem poluentes do ar, inseticidas, CO, asbesto e os "estímulos" sociais, como o álcool. Mesmo as drogas terapêuticas podem causar lesão à célula ou ao tecido em paciente suscetível ou se usadas de modo excessivo ou inapropriado (Capítulo 7). Até mesmo o oxigênio em altas pressões parciais é tóxico.

Agentes Infecciosos

Esses agentes variam desde vírus submicroscópicos a tênias grandes; entre eles estão as riquétsias, as bactérias, os fungos e os protozoários. As diversas maneiras pelas quais os patógenos infecciosos causam lesão são discutidas no Capítulo 8.

Reações Imunológicas

Embora o sistema imune defenda o corpo contra micróbios patogênicos, as reações imunes podem também resultar em lesão à célula ou ao tecido. Os exemplos incluem as reações autoimunes contra os próprios tecidos e as reações alérgicas contra substâncias ambientais, em indivíduos geneticamente suscetíveis (Capítulo 4).

Fatores Genéticos

As anomalias genéticas resultam em alterações patológicas tão grosseiras como nas malformações congênitas associadas com a síndrome de Down ou tão sutis como a substituição de um único aminoácido na hemoglobina S originando a anemia falciforme (Capítulo 6). Os defeitos genéticos causam lesão celular por causa da deficiência de proteínas funcionais, como os defeitos enzimáticos nos erros inatos do metabolismo ou a acumulação de DNA danificado ou proteínas mal dobradas, ambos disparando a morte celular quando são irreparáveis. As variações genéticas (polimorfismos) podem influenciar também a suscetibilidade das células a lesão por substâncias químicas e outras lesões ambientais.

Desequilíbrios Nutricionais

Até mesmo na presente era de borbulhante riqueza global, as deficiências nutricionais permanecem como a principal causa de lesão celular. As deficiências proteico-calóricas entre as populações desfavorecidas é o exemplo mais óbvio; as deficiências de vitaminas específicas não são incomuns, mesmo em países desenvolvidos com alto padrão de vida (Capítulo 7). Ironicamente, os excessos nutricionais são também causas importantes de morbidade e mortalidade; por exemplo, a obesidade aumenta consideravelmente o risco para diabetes melito tipo 2. Além disso, as dietas ricas em gordura animal estão fortemente implicadas no desenvolvimento da aterosclerose, como também na vulnerabilidade aumentada a muitas desordens, incluindo o câncer.

Agentes Físicos

O trauma, os extremos de temperatura, a radiação, o choque elétrico e as alterações bruscas na pressão atmosférica exercem profundos efeitos nas células (Capítulo 7).

Envelhecimento

A senescência celular leva a alterações nas habilidades replicativas e de reparo das células e tecidos. Essas alterações levam à diminuição da capacidade de responder ao dano e, finalmente, à morte das células e do organismo. Os principais mecanismos do envelhecimento celular são discutidos no fim deste capítulo.

MORFOLOGIA DA LESÃO CELULAR E TECIDUAL

Antes de discutirmos os mecanismos bioquímicos que levam a alterações, é útil descrevermos as alterações básicas que ocorrem nas células lesadas. Todos os estresses e influências

nocivas exercem seus efeitos, primeiro, em nível molecular ou bioquímico. *A função celular pode ser perdida antes que ocorra a morte celular, e as alterações morfológicas na lesão (ou morte) celular surgem mais tarde* (Fig. 1-7). Por exemplo, as células miocárdicas tornam-se não contráteis após 1-2 minutos de isquemia, embora não morram até que 20-30 minutos de isquemia tenham decorrido. Esses miócitos não parecem mortos na microscopia eletrônica por 2-3 horas e por 6-12 horas na microscopia óptica.

Os desarranjos celulares da lesão reversível podem ser reparados e, se o estímulo nocivo cessa, a célula retorna à sua normalidade. Entretanto, a lesão persistente ou excessiva faz com que as células passem do nebuloso "ponto de não retorno" para *lesão irreversível e morte celular*. Os eventos que determinam quando a lesão reversível torna-se irreversível e progride para a morte celular permanecem pouco compreendidos. A relevância clínica dessa questão é óbvia; se as alterações bioquímicas e moleculares que antecipam a morte celular puderem ser identificadas com precisão, é possível traçar estratégias para prevenir a transição de lesão celular reversível para irreversível. Embora não existam correlações morfológicas ou bioquímicas definitivas da irreversibilidade, *dois fenômenos caracterizam consistentemente a irreversibilidade: a incapacidade de reverter a disfunção mitocondrial* (perda da fosforilação oxidativa e geração de ATP) mesmo depois da resolução da lesão original e os *profundos distúrbios na função da membrana.* Como mencionado anteriormente, a lesão nas membranas lisossômicas leva à dissolução enzimática da célula lesada, que é a característica da necrose.

Os diferentes estímulos nocivos já mencionados induzem a morte por necrose ou por apoptose (Fig. 1-6 e Tabela 1-1). A seguir descrevemos a morfologia da lesão celular reversível e da necrose; a sequência das alterações nesses processos é ilustrada na Figura 1-6, *à esquerda*. A apoptose possui muitas características únicas, que descreveremos separadamente mais adiante no capítulo.

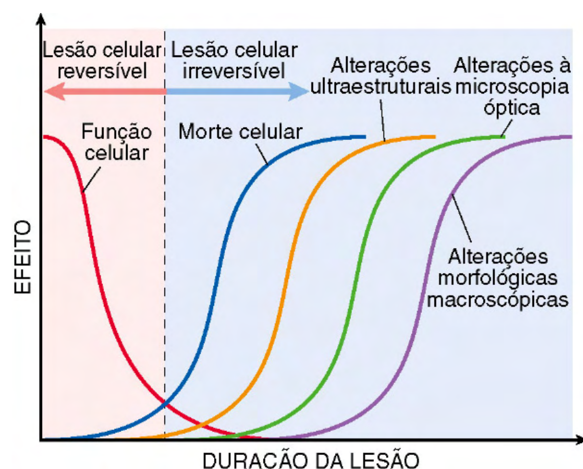


Figura 1-7 Relações entre função celular, morte celular e alterações morfológicas da lesão celular. Note que as células rapidamente se tornam não funcionais após o início da lesão, embora estejam ainda viáveis com lesão potencialmente reversível; uma lesão de duração mais longa leva finalmente a lesão irreversível e à morte celular. Note também que, tipicamente, a morte celular precede as alterações morfológicas visíveis macroscopicamente, à microscopia óptica e ultraestruturais.

Lesão Reversível

As duas principais características morfológicas da lesão celular reversível são a *tumefação celular* e a *degeneração gordurosa*. A tumefação celular é resultado da falência das bombas de íons dependentes de energia na membrana plasmática, levando a uma incapacidade de manter a homeostasia iônica e líquida. A degeneração gordurosa ocorre na lesão hipóxica e em várias formas de lesão metabólica ou tóxica e manifesta-se pelo surgimento de vacúolos lipídicos, grandes ou pequenos, no citoplasma. Os mecanismos da degeneração gordurosa são discutidos no Capítulo 15.

Em algumas situações, lesões potencialmente nocivas induzem alterações específicas nas organelas celulares, como o retículo endoplasmático. O retículo endoplasmático agranular está envolvido no metabolismo de vários agentes químicos, e as células expostas a esses agentes exibem a hipertrofia do retículo endoplasmático como uma resposta adaptativa que pode ter consequências funcionais importantes. Por exemplo, os barbitúricos são metabolizados no fígado pelo sistema de oxidase de função mista citocromo P-450, encontrado no retículo endoplasmático agranular. O uso constante de barbitúricos leva a um estado de tolerância, com diminuição do efeito da droga e necessidade de doses maiores. Essa adaptação deve-se ao aumento do volume (hipertrofia) do retículo endoplasmático agranular dos hepatócitos e consequente aumento da atividade enzimática do P-450. Embora as modificações mediadas pelo P-450 sejam sempre acreditadas como "detoxificação", muitos compostos são convertidos em *mais* nocivos por esse processo. Um exemplo disso é o tetracloreto de carbono (CCl_4), discutido adiante. Além disso, os produtos formados por esse metabolismo oxidativo incluem as espécies reativas de oxigênio (ERO), que podem lesar a célula. As células adaptadas a uma droga possuem capacidade aumentada de metabolizar outros compostos, pelo mesmo sistema. Se pacientes que utilizam fenobarbital para epilepsia aumentam a ingestão de álcool, sofrem uma queda dos níveis de concentração sanguínea do medicamento a níveis subterapêuticos, por causa da indução do retículo endoplasmático agranular em resposta ao álcool.

MORFOLOGIA

A **tumefação celular** é a primeira manifestação de quase todas as formas de lesão celular (Fig. 1-8, B). É uma alteração morfológica reversível, de difícil observação na microscopia óptica, podendo ser mais visível ao nível do órgão inteiro. Quando afeta muitas células em um órgão, causa alguma palidez (resultante da compressão dos capilares), aumento do turgor e aumento do peso do órgão. O exame microscópico pode revelar pequenos vacúolos claros dentro do citoplasma que representam segmentos distendidos e separados do retículo endoplasmático. Esse padrão de lesão não letal às vezes é chamado de **alteração hidrópica** ou **degeneração vacuolar**. A **degeneração gordurosa** é manifestada pela presença de vacúolos lipídicos no citoplasma. Ela é encontrada principalmente em células que participam do metabolismo da gordura (p. ex., hepatócitos e células miocárdicas) e também é reversível. As células lesadas podem exibir também coloração eosinofílica que se torna muito mais pronunciada com a progressão para a necrose.

As alterações intracelulares associadas a lesão reversível (Fig. 1-6) incluem: (1) alterações na membrana plasmática,

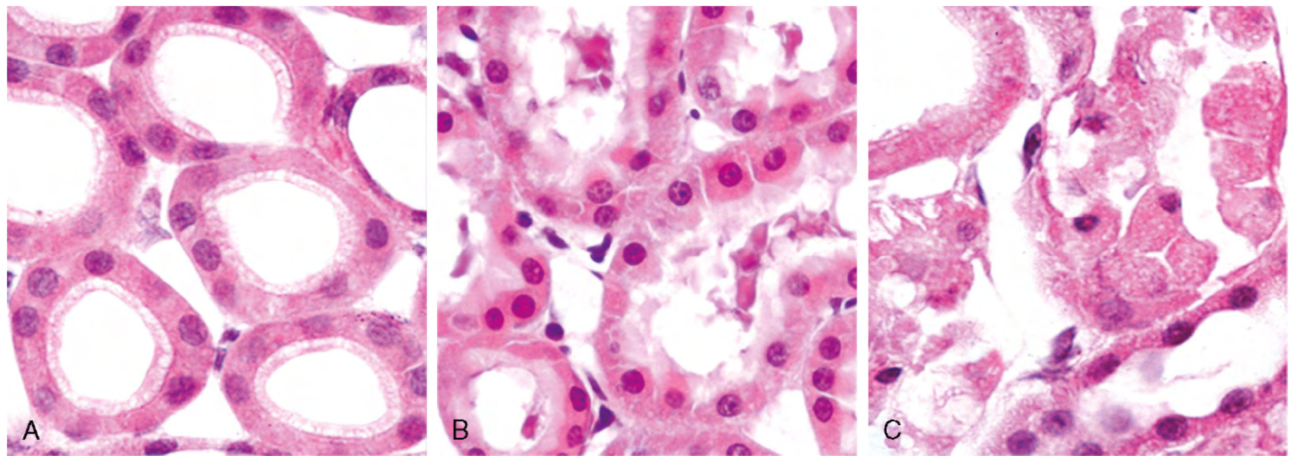


Figura 1-8 Alterações morfológicas na lesão celular reversível e irreversível (necrose). **A,** Túbulos renais normais com células epiteliais viáveis. **B**, Lesão isquêmica inicial (reversível) mostrando, em células ocasionais, bolhas na superfície, eosinofilia aumentada do citoplasma e tumefação celular. **C**, Necrose (lesão irreversível) de células epiteliais com perda dos núcleos, fragmentação das células e extravasamento dos conteúdos.
(Cortesia dos Drs. Neal Pinckard e M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Tex.)

como bolhas, apagamento ou distorção das microvilosidades e perda das adesões intercelulares; (2) alterações mitocondriais, como tumefação e presença de densidades amorfas ricas em fosfolipídios; (3) dilatação do RE com destacamento dos ribossomos e dissociação dos polissomos; (4) alterações nucleares, com condensação da cromatina. O citoplasma pode conter massas fosfolipídicas, conhecidas como figuras de mielina, derivadas das membranas celulares lesadas.

Necrose

Necrose é o tipo de morte celular que está associado à perda da integridade da membrana e extravasamento dos conteúdos celulares, culminando na dissolução das células, resultante da ação degradativa de enzimas nas células lesadas letalmente. Os conteúdos celulares que escapam sempre iniciam uma reação local do hospedeiro, conhecida como *inflamação*, no intuito de eliminar as células mortas e iniciar o processo de reparo subsequente (Capítulo 2). As enzimas responsáveis pela digestão da célula são derivadas dos lisossomos das próprias células que estão morrendo ou dos lisossomos dos leucócitos que são recrutados como parte da reação inflamatória às células mortas.

MORFOLOGIA

A necrose é caracterizada por alterações no citoplasma e no núcleo das células lesadas (Fig. 1-6, *esquerda*, e 1-8, C).

- **Alterações citoplasmáticas**. As células necróticas exibem **aumento da eosinofilia** (isto é, coloração rósea do corante eosina, o "E" no "H&E"), atribuível em parte às proteínas citoplasmáticas desnaturadas que se ligam à eosina e, em parte, à perda do RNA citoplasmático, perdendo a basofilia (basofilia refere-se à coloração azul do corante hematoxilina, o "H" no "H&E"). A célula pode ter aparência homogênea mais vítrea do que as células viáveis, principalmente por causa da perda de partículas de glicogênio. As figuras de mielina são mais evidentes nas células necróticas do que nas células com lesão reversível. Quando as enzimas já digeriram as organelas citoplasmáticas, o citoplasma se torna vacuolado e parece "roído por traças". À microscopia eletrônica, as células necróticas caracterizam-se pela descontinuidade das membranas das organelas e das membranas plasmáticas, pela dilatação acentuada das mitocôndrias com a presença de grandes densidades amorfas, pelo rompimento dos lisossomos e figuras de mielina intracitoplasmáticas.
- **Alterações nucleares.** As alterações nucleares assumem um dos três padrões, todos devidos à degradação da cromatina e do DNA. A basofilia da cromatina pode esmaecer (**cariólise**), provavelmente devido à atividade da desoxirribonuclease (DNase). Um segundo padrão é a **picnose**, caracterizada pela retração nuclear e aumento da basofilia; o DNA se condensa em uma massa sólida e encolhida. No terceiro padrão, a **cariorrexe**, o núcleo picnótico sofre fragmentação. Dentro de 1-2 dias, o núcleo da célula morta desaparece totalmente. A microscopia eletrônica mostra profundas alterações nucleares que culminam na dissolução do núcleo.
- **Destino das células necróticas.** As células necróticas podem persistir por algum tempo ou ser digeridas por enzimas e desaparecer. As células mortas são substituídas por figuras de mielina que são fagocitadas por outras células ou, mais tarde, degradadas em ácidos graxos. Esses ácidos graxos se ligam a sais de cálcio, resultando em células mortas **calcificadas**.

Padrões de Necrose Tecidual

A necrose de um conjunto de células em um tecido ou órgão, por exemplo, na isquemia miocárdica, resulta em morte de todo o tecido e, algumas vezes, do órgão inteiro. Existem vários padrões morfológicos distintos de necrose tecidual, os quais podem fornecer pistas sobre a causa básica. Embora os termos que descrevem esses padrões não reflitam os mecanismos básicos, são de uso comum e suas implicações são compreendidas por clínicos e patologistas. A maioria desses tipos de necrose possui aparência macroscópica distinta; a necrose fibrinoide é detectada apenas por exame histológico.

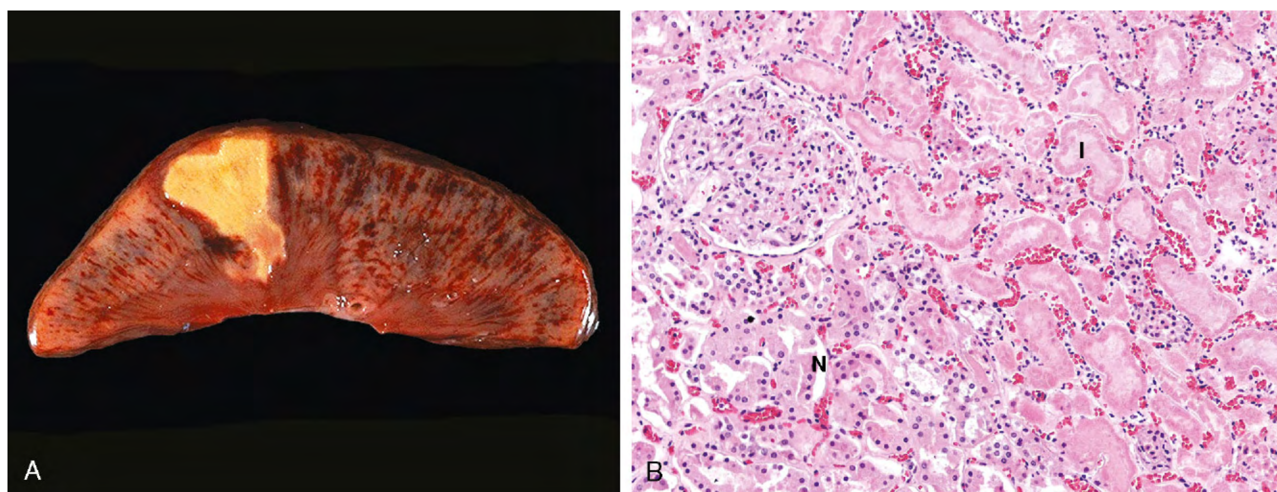


Figura 1-9 Necrose coagulativa. **A**, Infarto renal em forma de cunha (*amarelo*), com preservação dos contornos. **B**, Aspecto microscópico da borda do infarto, com rim normal (*N*) e células necróticas no infarto (*I*). As células necróticas mostram contornos preservados, com ausência de núcleos e infiltrado inflamatório (difícil de perceber nesse aumento).

MORFOLOGIA

- A **necrose de coagulação** é a forma de necrose tecidual na qual a arquitetura básica dos tecidos mortos é preservada por, pelo menos, alguns dias (Fig. 1-9). Os tecidos afetados adquirem textura firme. Supostamente, a lesão desnatura não apenas as proteínas estruturais, como também as enzimas, bloqueando assim a proteólise das células mortas; como resultado, células anucleadas e eosinofílicas persistem por dias ou semanas. Os leucócitos são recrutados para o sítio da necrose e suas enzimas lisossômicas digerem as células mortas. Finalmente, os restos celulares são removidos por fagocitose. A necrose de coagulação é característica de **infartos** (áreas de necrose isquêmica) em todos os órgãos sólidos, exceto o cérebro.
- **Necrose liquefativa** é observada em infecções bacterianas focais ou, ocasionalmente, nas infecções fúngicas porque os micróbios estimulam o acúmulo de células inflamatórias e as enzimas dos leucócitos a digerirem ("liquefazer") o tecido. Por motivos desconhecidos, a morte por hipóxia, de células dentro do sistema nervoso central, com frequência leva a necrose liquefativa (Fig. 1-10). Seja qual for a patogenia, a liquefação digere completamente as células mortas, resultando em transformação do tecido em uma massa viscosa líquida. Finalmente, o tecido digerido é removido por fagocitose. Se o processo foi iniciado por inflamação aguda, como na infecção bacteriana, o material é frequentemente amarelo cremoso e é chamado de pus (Capítulo 2).
- A **necrose gangrenosa** não é um padrão específico de morte celular, mas o termo ainda é usado comumente na prática clínica. Em geral, é aplicado a um membro, comumente a perna, que tenha perdido seu suprimento sanguíneo e que sofreu necrose de coagulação, envolvendo várias camadas de tecido. Quando uma infecção bacteriana se superpõe, a necrose de coagulação é modificada pela ação liquefativa das bactérias e dos leucócitos atraídos (resultando na chamada **gangrena úmida**).
- A **necrose caseosa** é encontrada mais frequentemente em focos de infecção tuberculosa. O termo **caseoso** (semelhante a queijo) é derivado da aparência friável branco-amarelada da área de necrose (Fig. 1-11). Ao exame microscópico, pela coloração de hematoxilina e eosina, o foco necrótico exibe uma coleção de células rompidas ou fragmentadas, com aparência granular amorfa rósea. Diferentemente da necrose de coagulação, a arquitetura do tecido é completamente obliterada, e os contornos celulares não podem ser distinguidos. A área de necrose caseosa é frequentemente encerrada dentro de uma borda inflamatória nítida; essa aparência é característica de um foco de inflamação conhecido como **granuloma** (Capítulo 2).
- A **necrose gordurosa** refere-se a áreas focais de destruição gordurosa, tipicamente resultantes da liberação de lipases pancreáticas ativadas na substância do pâncreas e na cavidade peritoneal. Isso ocorre na emergência abdominal calamitosa conhecida como pancreatite aguda (Capítulo 16). Nesse distúrbio, as enzimas pancreáticas que escapam das células acinares e dos ductos liquefazem as membranas dos adipócitos do peritônio, e as lipases dividem os ésteres de triglicerídeos contidos nessas células. Os ácidos graxos liberados combinam-se

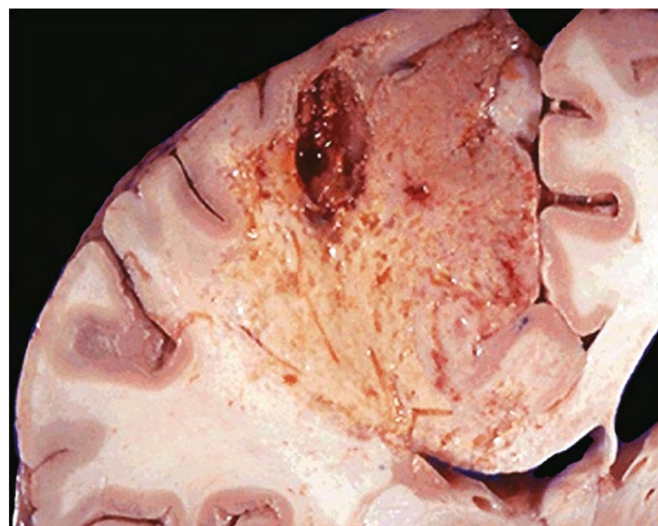


Figura 1-10 Necrose liquefativa. Infarto no cérebro mostrando a dissolução do tecido.

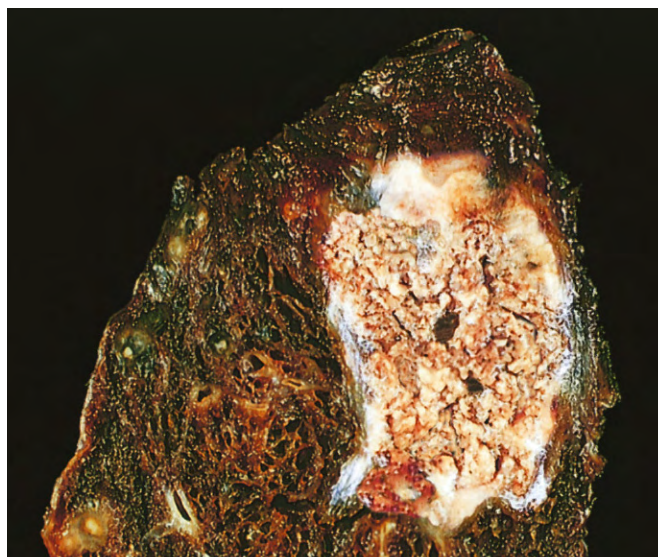


Figura 1-11 Necrose caseosa. Pulmão tuberculoso com grande área de necrose caseosa contendo restos branco-amarelados e semelhantes a queijo.

com o cálcio, produzindo áreas brancas gredosas macroscopicamente visíveis (saponificação da gordura), que permitem ao cirurgião e ao patologista identificar as lesões (Fig. 1-12). Ao exame histológico, os focos de necrose exibem contornos sombreados de adipócitos necróticos com depósitos de cálcio basofílicos circundados por reação inflamatória.

- A **necrose fibrinoide** é uma forma especial de necrose, visível à microscopia óptica, geralmente observada nas reações imunes, nas quais complexos de antígenos e anticorpos são depositados nas paredes das artérias. Os imunocomplexos depositados, em combinação com a fibrina que tenha extravasado dos vasos, resulta em aparência amorfa e róseo-brilhante, pela coloração do H&E, conhecida pelos patologistas como **fibrinoide** (semelhante à fibrina) (Fig. 1-13). As doenças imunologicamente mediadas (p. ex., a poliarterite nodosa), nas quais esse tipo de necrose é observado, são descritas no Capítulo 4.

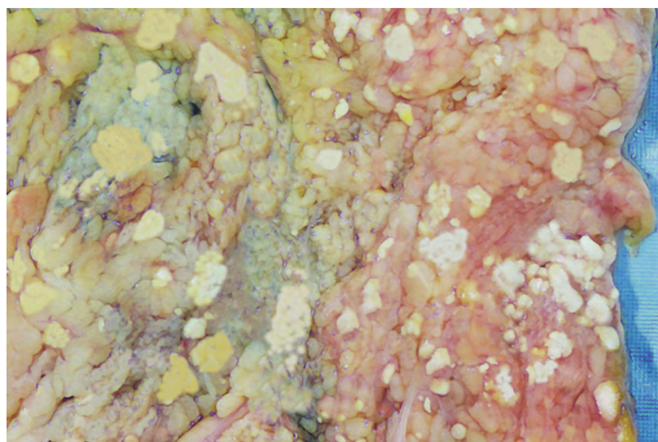


Figura 1-12 Necrose gordurosa na pancreatite aguda. As áreas de depósitos gredosos, brancas, representam focos de necrose gordurosa com formação de sabão de cálcio (saponificação) nos locais da degradação dos lipídios no mesentério.

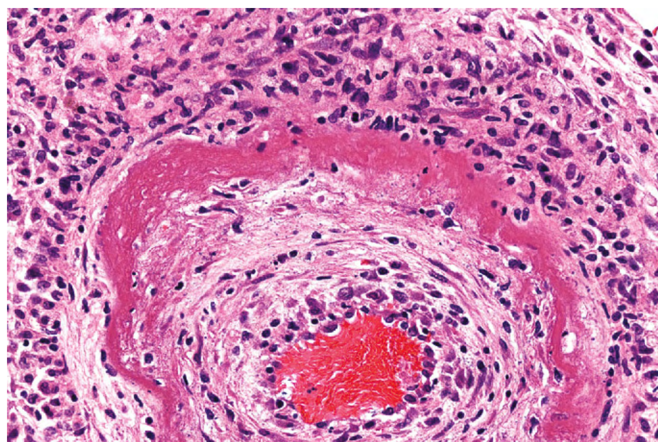


Figura 1-13 Necrose fibrinoide na artéria de paciente com poliarterite nodosa. A parede da artéria mostra área circunferencial de necrose, róseo-brilhante, com depósito de proteína e inflamação.

O extravasamento de proteínas intracelulares através da membrana celular rompida e, por fim, para a circulação fornece meios de detectar a necrose tecido-específica, usando-se amostras de sangue ou de soro. Por exemplo, o músculo cardíaco contém uma isoforma única da enzima creatina cinase e da proteína contrátil troponina, enquanto o epitélio do ducto hepático biliar contém uma isoforma, resistente à temperatura, da enzima fosfatase alcalina, e os hepatócitos contêm transaminases. A lesão irreversível e a morte celular nesses tecidos são caracterizadas por níveis séricos aumentados dessas proteínas, e as medidas desses níveis séricos são usadas clinicamente para diagnosticar o dano a esses tecidos.

RESUMO

Alterações Morfológicas nas Células Lesadas

- *Lesão celular reversível*: tumefação celular, alteração gordurosa, bolhas na membrana plasmática e perda das microvilosidades, tumefação das mitocôndrias, dilatação do RE, eosinofilia (devida à diminuição do RNA citoplasmático).
- *Necrose*: aumento da eosinofilia; retração, fragmentação e dissolução nuclear; rompimento da membrana plasmática e das membranas das organelas; abundantes figuras de mielina; extravasamento e digestão enzimática dos conteúdos celulares.
- *Padrões de necrose tecidual*: sob diferentes condições, a necrose tecidual assume padrões específicos: de coagulação, liquefativa, gangrenosa, caseosa, gordurosa e fibrinoide.

MECANISMOS DA LESÃO CELULAR

Agora que já discutimos as causas da lesão celular e da necrose, e suas correlações morfológicas e funcionais, consideraremos em mais detalhes as bases moleculares da lesão celular e ilustraremos os princípios importantes com alguns exemplos selecionados de tipos comuns de lesão.

Os mecanismos biológicos que ligam determinada lesão com as manifestações celulares e tissulares resultantes são

complexos, interconectados e intimamente intercombinados com muitas vias metabólicas intracelulares. Contudo, vários princípios gerais são relevantes para a maioria das formas de lesão celular:

- *A resposta celular ao estímulo nocivo depende do tipo de lesão, sua duração e sua gravidade.* Assim, pequenas doses de toxina ou breves períodos de isquemia podem levar a lesão celular reversível, enquanto altas doses de toxina ou isquemia mais prolongada podem resultar em lesão celular irreversível e morte celular.
- *As consequências de um estímulo nocivo dependem do tipo,* status, *adaptabilidade e fenótipo genético da célula lesada.* A mesma lesão gera diferentes resultados dependendo do tipo celular; assim, o músculo estriado esquelético da perna se acomoda à isquemia completa por 2-3 horas sem lesão irreversível, ao passo que o músculo cardíaco morre depois de apenas 20-30 minutos. O estado nutricional ou hormonal também pode ser importante; evidentemente, um hepatócito repleto de glicogênio poderá tolerar a isquemia muito melhor do que um hepatócito que tenha acabado de consumir sua última molécula de glicose. A diversidade geneticamente programada nas vias metabólicas também contribui para as diferentes respostas aos estímulos. Por exemplo, quando expostos à mesma dose de uma toxina, os indivíduos que herdam variantes nos genes que codificam o citocromo P-450 podem catabolizar a toxina em diferentes taxas, levando a diferentes resultados. Os esforços têm sido direcionados para o entendimento do papel dos polimorfismos genéticos nas respostas a drogas e toxinas. O estudo de tais interações é denominado farmacogenômica. De fato, as variações genéticas influenciam a suscetibilidade a muitas doenças complexas, bem como a resposta a vários agentes terapêuticos. O uso do mapeamento genético de um paciente para orientar a terapia é um exemplo de "medicina personalizada".
- *A lesão celular resulta de alterações bioquímicas e funcionais em um ou mais dos vários componentes celulares essenciais* (Fig. 1-14). Os alvos mais importantes dos estímulos nocivos *são*: (1) as mitocôndrias e sua habilidade em gerar ATP e ERO em condições patológicas; (2) desequilíbrio na homeostasia do cálcio; (3) danos às membranas celulares (plasmática e lisossômica) e (4) danos ao DNA e ao dobramento das proteínas.
- *As múltiplas alterações bioquímicas podem ser disparadas por qualquer lesão nociva.* É difícil determinar qualquer mecanismo a uma lesão ou situação clínica em particular na qual a lesão celular seja proeminente. Por essa razão, as terapias que visam mecanismos individuais de lesão celular podem não ser eficazes.

Discutiremos brevemente os principais mecanismos de lesão celular.

Depleção de ATP

O ATP, o estoque de energia da célula, é produzido principalmente por fosforilação oxidativa do difosfato de adenosina (ADP) durante a redução do oxigênio no sistema de transporte de elétrons das mitocôndrias. Além disso, a via glicolítica pode gerar ATP, na ausência de oxigênio, usando a glicose derivada a partir da circulação ou a partir da hidrólise do glicogênio intracelular. As principais causas de depleção de ATP são a redução do suprimento de oxigênio e nutrientes, o dano mitocondrial e as ações de algumas toxinas (p. ex., cianeto). Os tecidos com maior capacidade glicolítica (como o fígado) são capazes de sobreviver melhor à perda de oxigênio e ao decréscimo de fosforilação oxidativa do que os tecidos com capacidade limitada para a glicólise (p. ex., o cérebro). O fosfato de alta energia, na forma de ATP, é necessário para virtualmente todos os processos de síntese e degradação dentro da célula, incluindo o transporte de membrana, a síntese de proteínas, a lipogênese e as reações de diacilação-reacilação, necessárias para a renovação dos fosfolipídios. Estima-se que, no total, as células de um indivíduo saudável gastem 50-75 kg de ATP a cada dia!

A depleção significativa de ATP tem amplos efeitos em muitos sistemas celulares críticos (Fig. 1-15):

- A atividade da *bomba de sódio na membrana plasmática dependente de ATP* é reduzida, resultando em acúmulo intracelular de sódio e efluxo de potássio. O ganho final de soluto é acompanhado por um ganho iso-osmótico de água, causando *tumefação celular* e dilatação do RE.
- Ocorre *aumento compensatório na glicólise anaeróbica*, na tentativa de manter as fontes de energia celular. Como consequência, as reservas de glicogênio intracelular são rapidamente exauridas e o ácido lático se acumula, levando à diminuição do pH intracelular e à diminuição da atividade de muitas enzimas celulares.
- *A falência na bomba de* Ca^{2+} leva ao influxo de Ca^{2+}, com efeitos danosos em vários componentes celulares, descritos adiante.
- A depleção prolongada ou crescente de ATP causa o *rompimento estrutural do aparelho de síntese proteica*, manifestado

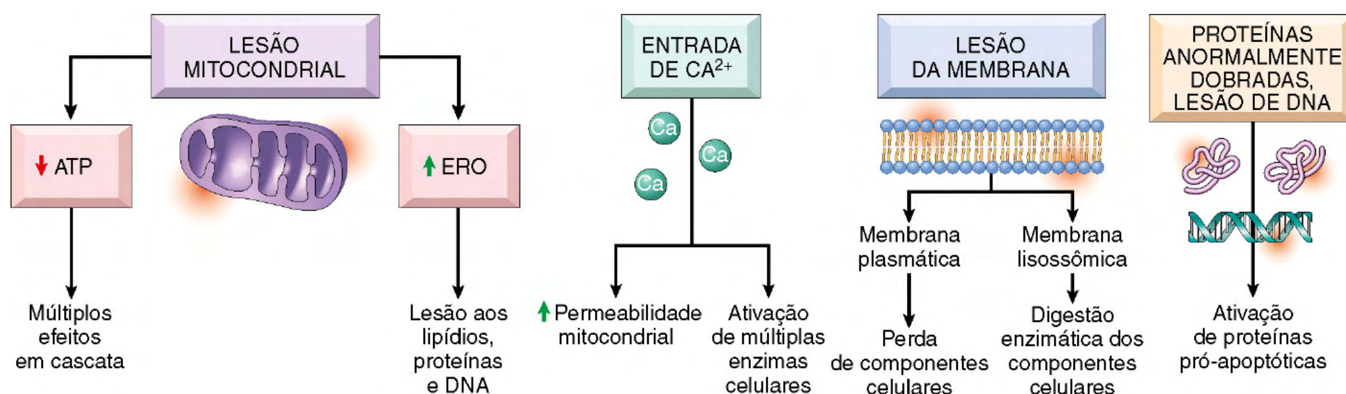


Figura 1-14 Principais mecanismos bioquímicos e sítios de lesão celular. ATP, trifosfato de adenosina; ERO, espécies de oxigênio reativo.

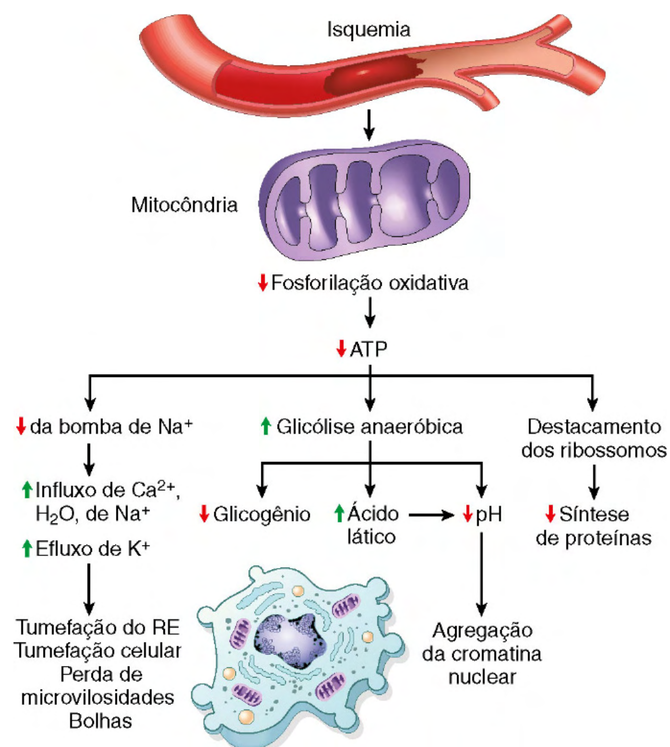


Figura 1-15 Consequências morfológicas e funcionais da diminuição de trifosfato de adenosina intracelular (ATP). RE, retículo endoplasmático.

como desprendimento dos ribossomos do retículo endoplasmático granular (REG) e dissociação dos polissomos em monossomos, com consequente redução da síntese de proteína. Finalmente, ocorre dano irreversível às membranas mitocondriais e lisossômicas, e a célula sofre necrose.

Danos e Disfunções Mitocondriais

As mitocôndrias podem ser vistas como "minifábricas" que produzem energia de sustentação da vida, na forma de ATP, mas são também componentes críticos da lesão e morte celular (Fig. 1-16). As mitocôndrias são sensíveis a vários tipos de estímulos nocivos, incluindo hipóxia, toxinas químicas e radiação. Os danos mitocondriais resultam em graves anormalidades bioquímicas:

- Falha na fosforilação oxidativa levando a depleção progressiva de ATP, culminando na necrose da célula, como descrito anteriormente.
- Fosforilação oxidativa anormal leva também à formação de espécies reativas de oxigênio, com muitos efeitos deletérios, descritos adiante.
- A lesão mitocondrial frequentemente resulta na formação de um canal de alta condutância na membrana mitocondrial, chamado de poro de transição de permeabilidade mitocondrial. A abertura desse canal leva à perda do potencial de membrana da mitocôndria e à alteração do pH, comprometendo a fosforilação oxidativa.
- As mitocôndrias contêm também várias proteínas que, quando liberadas para o citoplasma, informam à célula que há uma lesão interna e ativam a via de apoptose, discutida adiante.

Influxo de Cálcio

A importância do Ca^{2+} na lesão celular foi estabelecida pelo achado experimental de que o cálcio extracelular depletado retarda a morte celular após hipóxia e exposição a algumas toxinas. Normalmente, o cálcio livre no citosol é mantido por transportadores de cálcio dependentes de ATP, em concentrações 10.000 vezes menores do que a concentração do cálcio extracelular ou do cálcio intracelular sequestrado nas mitocôndrias e no RE. A isquemia e certas toxinas causam aumento da concentração do cálcio citosólico, inicialmente por causa da liberação de Ca^{2+} armazenado intracelularmente e, mais tarde, do cálcio que resulta do influxo aumentado através da membrana plasmática. *O aumento do cálcio citosólico ativa várias enzimas*, com efeitos celulares potencialmente prejudiciais (Fig. 1-17). Essas enzimas incluem as fosfolipases (que causam danos à membrana), as proteases (que clivam as proteínas de membrana e do citoesqueleto), as endonucleases (que são responsáveis pela fragmentação da cromatina e do DNA) e as trifosfatases de adenosina (ATPases), acelerando a depleção de ATP. O aumento dos níveis de Ca^{2+} intracelular resultam, também, na indução da apoptose, através da ativação direta das caspases e pelo aumento da permeabilidade mitocondrial.

Acúmulo de Radicais Livres Derivados do Oxigênio (Estresse Oxidativo)

Os radicais livres são espécies químicas que possuem um único elétron não pareado em órbita externa. Tais estados químicos são extremamente instáveis e reagem prontamente com químicos orgânicos e inorgânicos; quando gerados nas células, atacam

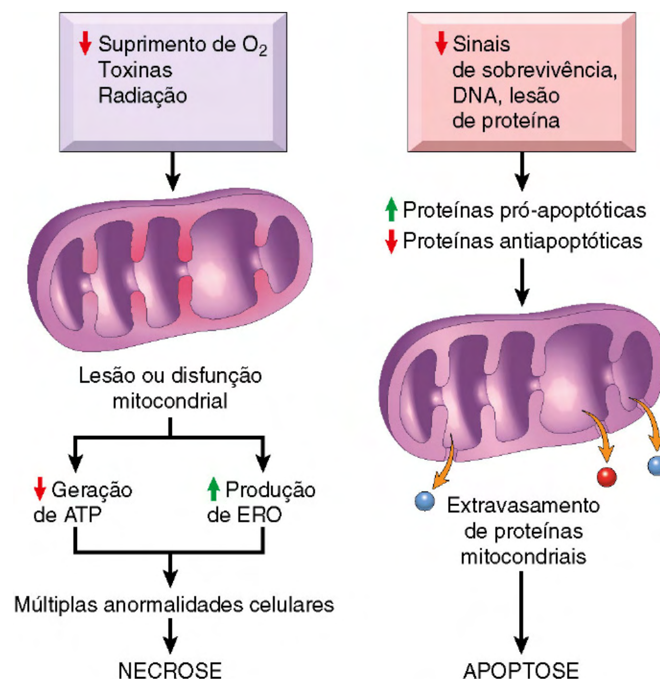


Figura 1-16 Papel da mitocôndria na lesão e morte celular. As mitocôndrias são afetadas por vários estímulos nocivos, e suas anormalidades levam à necrose ou à apoptose. A via de apoptose é descrita em mais detalhes adiante. ATP, trifosfato de adenosina; ERO, espécies reativas de oxigênio.

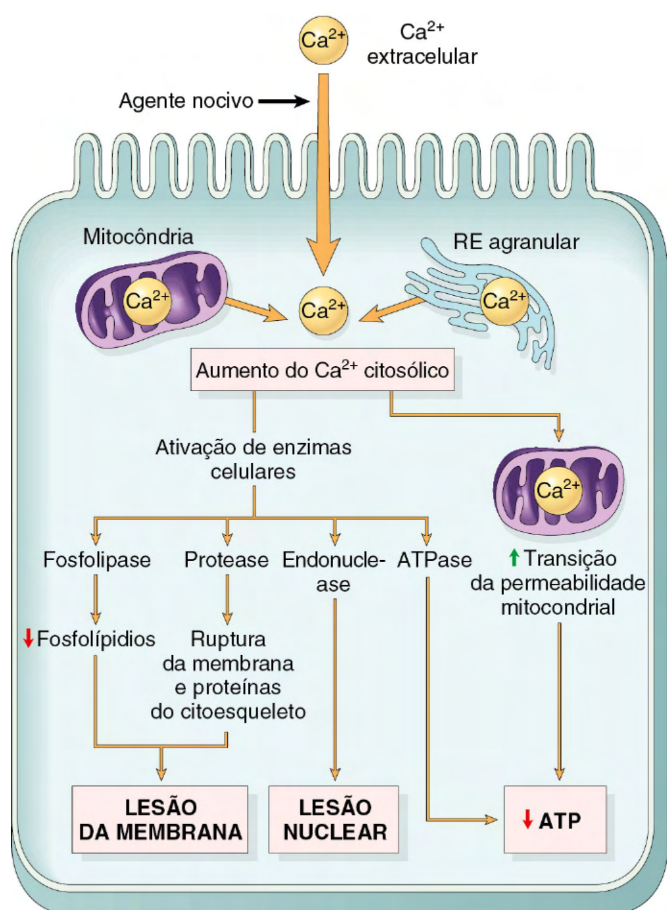


Figura 1-17 Fontes e consequências do aumento do cálcio citosólico na lesão celular. ATP, trifosfato de adenosina; ATPase, trifosfatase de adenosina.

avidamente os ácidos nucleicos, assim como uma variedade de proteínas e lipídios celulares. Além disso, os radicais livres iniciam reações autocatalíticas; as moléculas que reagem com eles são, por sua vez, convertidas em radicais livres, propagando, assim, a cadeia de danos.

As *espécies reativas do oxigênio* (ERO) são um tipo de radical livre derivado do oxigênio, cujo papel na lesão celular está bem estabelecido. Em muitas circunstâncias, a lesão celular envolve danos causados pelos radicais livres; essas situações incluem a lesão de isquemia-reperfusão (discutida adiante), a lesão química e por radiação, a toxicidade do oxigênio e outros gases, o envelhecimento celular, a destruição dos micróbios pelas células fagocíticas e a lesão tecidual causada por células inflamatórias.

Existem diferentes tipos de ERO produzidos por duas vias principais (Fig. 1-18);

- *Normalmente as ERO são produzidas em pequenas quantidades, em todas as células, durante as reações de oxidação e redução* que ocorrem durante a respiração e a geração de energia mitocondrial. Nesse processo, o oxigênio molecular é sequencialmente reduzido nas mitocôndrias através da adição de quatro elétrons para gerar água. Entretanto, essa reação é imperfeita, e pequenas quantidades de intermediários tóxicos altamente reativos são geradas quando o oxigênio é apenas parcialmente reduzido. Esses intermediários incluem o superóxido ($O_2^{\bullet}$), convertido em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) espontaneamente ou pela ação da superóxido dismutase. O H_2O_2 é mais estável que o $O_2^{\bullet}$ e pode atravessar membranas biológicas. Na presença de metais, como Fe^{2+}, o H_2O_2 é convertido ao radical hidroxila altamente reativo ($^{\bullet}OH$) pela reação de Fenton.
- *As ERO são produzidas pelos leucócitos, principalmente neutrófilos e macrófagos,* como uma arma para destruição de micróbios e outras substâncias durante a inflamação e defesa do hospedeiro (Capítulo 2). As ERO são geradas nos fagossomas e fagolisossomas dos leucócitos por um processo similar à respiração mitocondrial, conhecido como *surto respiratório* (ou surto oxidativo). Nesse processo, uma enzima da

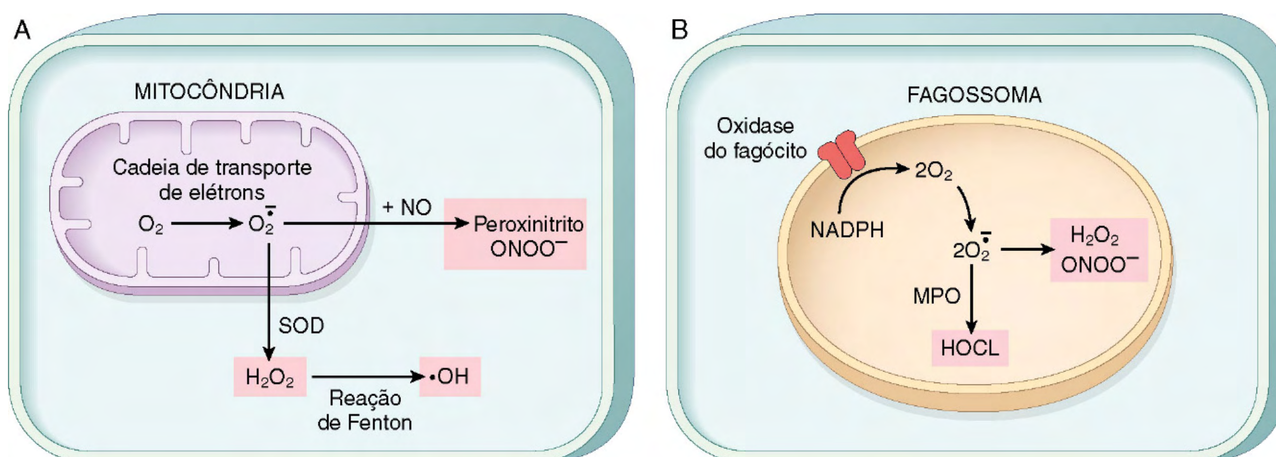


Figura 1-18 Vias de produção de espécies reativas de oxigênio. **A,** Em todas as células, o superóxido ($O_2^{\bullet}$) é produzido durante a respiração mitocondrial pela cadeia de transporte de elétrons e é convertido a H_2O_2 e radical livre hidroxila ($^{\bullet}OH$) ou a peroxinitrito ($ONOO^-$). **B,** Nos leucócitos (principalmente neutrófilos e macrófagos), a enzima oxidase presente na membrana do fagossoma gera superóxido, que pode ser convertido a outros radicais livres. A mieloperoxidase (MPO) dos fagossomas também gera hipoclorito a partir de espécies reativas de oxigênio (ERO). NO, óxido nítrico; SOD, superóxido dismutase.

membrana do fagossoma catalisa a geração de superóxido, que é convertido a H_2O_2. O H_2O_2 é, por sua vez, convertido a um composto hipoclorito altamente reativo pela enzima mieloperoxidase, presente nos leucócitos. O papel das ERO na inflamação é descrito no Capítulo 2.

- O *óxido nítrico* (*NO*) é outro radical livre reativo produzido pelos leucócitos e outras células. Ele pode reagir com o $O_2^{\bullet}$ e formar um composto altamente reativo, o peroxinitrito, que também participa da lesão celular.

O dano causado pelos radicais livres é determinado por suas taxas de produção e remoção (Fig. 1-19). Quando a produção de ERO aumenta ou quando os sistemas de remoção são ineficientes, o resultado é um excesso desses radicais livres que leva a uma condição chamada de *estresse oxidativo*.

A geração de radicais livres aumenta sob várias circunstâncias:

- Na absorção de energia radiante (p. ex., luz ultravioleta, raios X). A radiação ionizante pode hidrolisar a água em radicais livres hidroxila ($^{\bullet}OH$) e hidrogênio ($H^{\bullet}$).
- No metabolismo enzimático de substâncias químicas exógenas (p. ex., tetracloreto de carbono — ver adiante).
- Na inflamação, onde os radicais livres são produzidos pelos leucócitos (Capítulo 2).

As células desenvolveram múltiplos *mecanismos para a remoção de radicais livres* e, desse modo, minimizar a lesão. Os radicais livres são inerentemente instáveis e decompõem-se espontaneamente. Existem vários sistemas enzimáticos e não enzimáticos que contribuem para a inativação das reações de radicais livres (Fig. 1-19).

- A taxa de decomposição espontânea do superóxido é aumentada significativamente pela ação das superóxido dismutases (SODs) encontradas em muitos tipos celulares.
- As glutationa peroxidases (GSH) constituem uma família de enzimas cuja principal função é proteger as células da lesão oxidativa. O membro mais abundante dessa família, a glutationa peroxidase 1, é encontrada no citoplasma de todas as células. Ela catalisa a degradação do H_2O_2 pela reação 2 GSH (glutationa) + $H_2O_2 \rightarrow$ GS-SG + $2H_2O$. A proporção intracelular de glutationa oxidada (GSSG) para glutationa reduzida (GSH) reflete a atividade da enzima e a habilidade das células em catabolizar radicais livres.
- A catalase, presente nos peroxisomas, direciona a decomposição do peróxido de hidrogênio ($2H_2O_2 \rightarrow O_2 + 2H_2O$). A catalase é uma das mais importantes enzimas conhecidas, capaz de degradar milhões de moléculas de H_2O_2 por segundo.
- Os antioxidantes endógenos ou exógenos (p. ex., as vitaminas E, A, C e o β-caroteno) podem bloquear a formação de radicais livres ou removê-los, uma vez que tenham sido formados.

As espécies reativas do oxigênio causam lesão celular através de três principais reações (Fig. 1-19):

- *Peroxidação lipídica das membranas*. Ligações duplas de lipídios polinsaturados na membrana são vulneráveis ao ataque por radicais livres derivados do oxigênio. As interações lipídio-radical geram peróxidos, que são instáveis e reativos, e sobrevém uma reação em cadeia autocatalítica.
- *Ligação cruzada e outras alterações das proteínas*. Os radicais livres promovem ligação cruzada das proteínas mediadas por sulfidrila, resultando no aumento da degradação ou perda da atividade enzimática. As reações radicais livres também podem causar a fragmentação dos polipeptídios.
- *Lesões do DNA*. As reações radicais livres com a timina no DNA mitocondrial e nuclear produzem quebra do filamento único no DNA. Essa lesão no DNA foi implicada na morte celular, envelhecimento celular e transformação maligna das células.

Além do papel das ERO na lesão celular e destruição de micróbios, baixas concentrações de ERO estão envolvidas em numerosas vias de sinalização celular e em muitas reações fisiológicas. Portanto, essas moléculas são produzidas normalmente, mas, para evitar seus efeitos lesivos, suas concentrações intracelulares são rigorosamente reguladas nas células saudáveis.

Defeitos na Permeabilidade da Membrana

O aumento da permeabilidade da membrana, levando posteriormente a lesão franca da membrana, é uma característica consistente da maioria das formas de lesão celular que culmina em necrose. A membrana plasmática pode ser danificada por

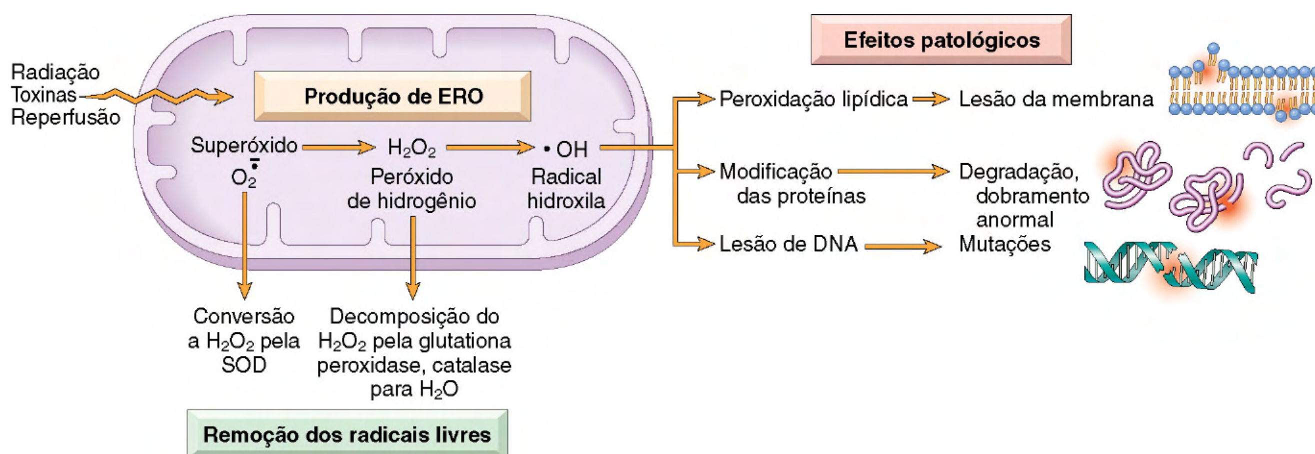


Figura 1-19 Geração, remoção e papel das espécies reativas de oxigênio (ERO) na lesão celular. A produção de ERO é aumentada por muitos estímulos nocivos. Esses radicais livres são removidos por decomposição espontânea e por sistemas enzimáticos especializados. A produção excessiva ou a remoção inadequada resulta em acúmulo de radicais livres na célula que lesa os lipídios (por peroxidação), proteínas e DNA, resultando em lesão celular.

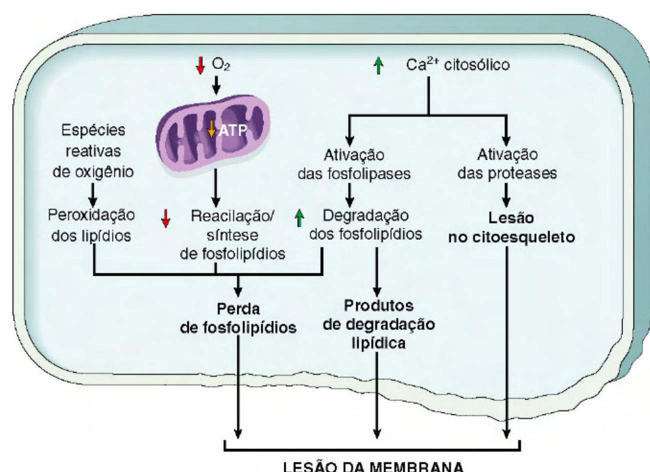


Figura 1-20 Mecanismos da lesão à membrana, na lesão celular. A diminuição de O_2 e o aumento citosólico de Ca^{2+} são tipicamente observados na isquemia, mas podem acompanhar outras formas de lesão celular. As espécies reativas de oxigênio, que frequentemente são produzidas na lesão de reperfusão nos tecidos isquêmicos, também causam lesão à membrana *(não mostrado).*

isquemia, várias toxinas microbianas, componentes líticos do complemento e por uma variedade de agentes químicos e físicos. Vários mecanismos bioquímicos podem contribuir para os danos à membrana (Fig. 1-20):

- *Diminuição da síntese de fosfolipídios*. Nas células, a produção de fosfolipídios pode ser reduzida sempre que houver queda dos níveis de ATP, levando ao decréscimo das atividades enzimáticas dependentes de energia. A redução de síntese de fosfolipídios afeta todas as membranas celulares, incluindo as membranas mitocondriais, exacerbando, assim, a perda de ATP.
- *Aumento da degradação dos fosfolipídios*. Uma lesão celular acentuada está associada ao aumento da degradação dos fosfolipídios da membrana, provavelmente devido à ativação de fosfolipases endógenas por elevação dos níveis de Ca^{2+} citosólico.
- *ERO*. Os radicais livres do oxigênio causam lesão às membranas celulares através da peroxidação lipídica, discutida inicialmente.
- *Alterações do citoesqueleto*. Os filamentos do citoesqueleto funcionam como âncoras que conectam a membrana plasmática ao interior da célula e exerce muitas funções na manutenção da arquitetura, na motilidade e na sinalização celulares normais. A ativação de proteases pelo Ca^{2+} citosólico aumentado pode danificar os elementos do citoesqueleto, levando a lesão da membrana.
- *Produtos de degradação de lipídios.* Incluem ácidos graxos livres não esterificados, acil-carnitina e lisofosfolipídios, produtos catabólicos que são conhecidos por acumularem-se nas células lesadas, em consequência da degradação fosfolipídica. Possuem efeito detergente sobre as membranas. Também se inserem na bicamada lipídica da membrana ou trocam de posição com os fosfolipídios da membrana, causando potencialmente alterações na permeabilidade e alterações eletrofisiológicas.

Os sítios mais importantes da membrana, durante a lesão celular, são as membranas mitocondriais, a membrana plasmática e as membranas lisossômicas.

- *Danos na membrana mitocondrial*. Como já discutido, os danos às membranas mitocondriais resultam em decréscimo da produção de ATP, culminando em necrose.
- *Danos à membrana plasmática*. Os danos à membrana plasmática levam à perda do equilíbrio osmótico e influxo de fluidos e íons, bem como à perda dos conteúdos celulares. As células podem, também, perder metabólitos que são vitais para a reconstituição do ATP, depletando, então, os estoques de energia.
- *Danos às membranas lisossômicas* resultam em extravasamento de suas enzimas para o citoplasma e ativação das hidrolases ácidas, em pH intracelular ácido da célula lesada (p. ex., célula isquêmica). Os lisossomos contêm ribonucleares (RNases), DNases, proteases, glicosidases e outras enzimas. A ativação dessas enzimas leva à digestão enzimática dos componentes celulares, e a célula morre por necrose.

Danos ao DNA e às Proteínas

As células possuem mecanismos que reparam as lesões de DNA, porém se o dano é muito grave para ser corrigido (p. ex., após lesão por radiação ou estresse oxidativo) a célula inicia seu programa de suicídio e morre por apoptose. Uma reação semelhante é iniciada por proteínas impropriamente dobradas, as quais podem ser resultantes de mutações herdadas ou disparadores externos, como os radicais livres. Como esses mecanismos de lesão celular causam tipicamente a apoptose, eles serão discutidos mais adiante no capítulo.

RESUMO

Mecanismos da Lesão Celular

- *Depleção de ATP*: falha das funções dependentes de energia → lesão reversível → necrose.
- *Lesão mitocondrial*: depleção de ATP → falha nas funções celulares dependentes de energia → finalmente, necrose; sob algumas condições, extravasamento de proteínas que causam apoptose.
- *Influxo de cálcio*: ativação de enzimas que danificam os componentes celulares e podem também disparar a apoptose.
- *Acúmulo de espécies reativas do oxigênio*: modificação covalente de proteínas celulares, lipídios, ácidos nucleicos.
- *Aumento da permeabilidade das membranas celulares*: pode afetar a membrana plasmática, membranas lisossômicas, membranas mitocondriais; tipicamente culmina em necrose.
- *Acúmulo de DNA danificado e proteínas mal dobradas*: dispara a apoptose.

CORRELAÇÕES CLINICOPATOLÓGICAS: EXEMPLOS DE LESÃO CELULAR E NECROSE

Para ilustrar a evolução e os mecanismos bioquímicos da lesão celular, concluímos esta seção discutindo alguns exemplos comumente encontrados de lesão celular reversível e necrose.

Lesão Isquêmica e Hipóxica

Isquemia ou redução do fluxo sanguíneo para um tecido é a causa mais comum de lesão celular aguda na doença humana. Ao contrário da hipóxia, na qual a produção de energia através da glicólise anaeróbica continua (embora menos eficientemente do que pelas vias oxidativas), a isquemia, por causa da redução do fluxo sanguíneo, também compromete a distribuição de substratos para a glicólise. Consequentemente, a geração de energia anaeróbica também cessa nos tecidos isquêmicos depois que os substratos são exauridos ou quando a glicólise é inibida pela acumulação de metabólitos que normalmente poderiam ser removidos pelo fluxo sanguíneo. Por essa razão, *a isquemia lesa os tecidos mais rapidamente que a hipóxia*. As principais alterações celulares em células privadas de oxigênio são a diminuição de geração de ATP, a lesão mitocondrial e a acumulação de ERO, com suas consequências.

A alteração bioquímica mais importante nas células hipóxicas que leva a lesão celular é a redução da geração de ATP intracelular, como consequência do suprimento reduzido de oxigênio. Como descrito anteriormente, a perda de ATP ocasiona a falha de muitos sistemas celulares dependentes de energia, que incluem (1) bombas de íons (levando à tumefação celular e ao influxo de Ca^{2+}, com suas consequências deletérias); (2) depleção dos estoques de glicogênio e acumulação de ácido lático, diminuindo o pH intracelular; e (3) redução da síntese de proteínas.

Nesse estágio, as consequências funcionais podem ser graves. Por exemplo, o músculo cardíaco cessa a contração dentro de 60 segundos de oclusão coronária. Se a hipóxia continuar, a piora da depleção de ATP causará degeneração adicional, com perda das microvilosidades e a formação de "bolhas" (Fig. 1-6). Nesse ponto, toda a célula e suas organelas (mitocôndrias, RE) estão notavelmente tumefatas, com concentrações aumentadas de água, sódio e cloreto, e concentração reduzida de potássio. *Se o oxigênio for restaurado, todas essas perturbações serão reversíveis* e, no caso do miocárdio, a contratilidade retornará.

Se a isquemia persistir, sobrevirá lesão irreversível e necrose. A lesão irreversível está associada à intensa tumefação das mitocôndrias, lesão intensa das membranas plasmáticas e tumefação dos lisossomos. Pode ocorrer influxo maciço de cálcio para dentro da célula e acumulação de ERO. A morte é principalmente por necrose, mas a apoptose também contribui; a via apoptótica é ativada pela liberação de moléculas pró-apoptóticas das mitocôndrias. Os componentes celulares são progressivamente degradados e há um extravasamento difuso das enzimas celulares para o espaço extracelular. Finalmente, as células mortas podem ser substituídas por grandes massas compostas de fosfolipídios na forma de figuras de mielina. Estas, então, são fagocitadas por leucócitos ou degradadas em ácidos graxos que podem se tornar calcificados.

Lesão de Isquemia-Reperfusão

A restauração do fluxo sanguíneo pode resultar em restauração das células se elas foram lesadas de modo reversível. No entanto, sob certas circunstâncias, *a restauração do fluxo sanguíneo para tecidos isquêmicos, mas não mortos, resulta, paradoxalmente, em morte das células que não estavam irreversivelmente lesadas*. Essa tão conhecida *lesão de isquemia-reperfusão* é um processo clinicamente importante que pode contribuir significativamente para danos no tecido, em infartos do miocárdio e isquemia cerebral.

Vários mecanismos podem ser responsáveis pela exacerbação da lesão celular resultante da reperfusão dentro dos tecidos isquêmicos:

- Uma nova lesão pode ser iniciada durante a reoxigenação devido a uma produção aumentada de *ERO* pelas células endoteliais, do parênquima e dos leucócitos infiltrantes. Quando o suprimento de oxigênio é aumentado, ocorre aumento correspondente na produção de ERO, especialmente porque a lesão mitocondrial leva a uma redução incompleta de oxigênio e devido à ação das oxidases dos leucócitos, das células endoteliais ou das células do parênquima. Os mecanismos de defesa antioxidantes celulares também podem ser comprometidos pela isquemia, favorecendo a acumulação de radicais livres.
- A *inflamação*, que é induzida pela lesão isquêmica, pode aumentar com a reperfusão devido ao influxo aumentado de leucócitos e proteínas plasmáticas. Os produtos dos leucócitos ativados podem causar lesão adicional ao tecido (Capítulo 2). A ativação do *sistema complemento* também contribui para a lesão de isquemia-reperfusão. As proteínas do complemento ligam-se aos tecidos lesados ou a anticorpos depositados nos tecidos isquêmicos, e uma subsequente ativação do complemento acentua a inflamação e a lesão celular.

Lesão Química (Tóxica)

As substâncias químicas induzem lesão celular por um dos dois mecanismos gerais:

- *Algumas substâncias químicas atuam diretamente pela combinação com um componente molecular crítico ou com uma organela celular.* Por exemplo, no envenenamento por cloreto de mercúrio (como ocorre com a ingestão de frutos do mar contaminados — Capítulo 7), o mercúrio se liga aos grupamentos sulfidrila das várias proteínas de membrana celular, causando inibição do transporte dependente de ATP e aumento da permeabilidade da membrana. Muitos agentes quimioterápicos antineoplásicos também induzem lesão celular por efeitos citotóxicos diretos. Nesses casos, o *maior dano é mantido pelas células que usam, absorvem, excretam ou concentram os compostos*.
- *Muitas outras substâncias químicas não são biologicamente ativas, mas devem ser primeiro convertidas a metabólitos tóxicos reativos, que então agem sobre as células-alvo.* Essa modificação é normalmente realizada pelo citocromo P-450, no retículo endoplasmático agranular do fígado e outros órgãos. Embora os metabólitos possam causar danos à membrana e lesão celular, por ligação covalente direta a proteínas e lipídios, o mecanismo mais importante de lesão envolve a formação de radicais livres. O *tetracloreto de carbono* (CCl_4) — que é amplamente utilizado na indústria de limpeza a seco, mas agora proibido — e o analgésico *paracetamol* pertencem a essa categoria. O efeito do CCl_4 é ainda instrutivo como exemplo de lesão química. O CCl_4 é convertido, principalmente no fígado, ao radical livre tóxico $CCl_3^{\bullet}$, e esse radical é a causa da lesão celular, principalmente, pela peroxidação dos fosfolipídios de membrana. Em menos de 30 minutos após exposição ao CCl_4, ocorre um declínio de síntese de enzimas hepáticas e proteínas plasmáticas; dentro de duas horas, já ocorreram tumefação e desprendimento dos ribossomos no retículo endoplasmático agranular. Nos hepatócitos, a exportação dos lipídios é reduzida, em consequência da incapacidade

de sintetizar apoproteína, para formar complexos com os triglicerídeos e facilitar, assim, a secreção de lipoproteína; o resultado é o "fígado gorduroso" do envenenamento por CCl_4. Segue-se então a lesão mitocondrial; subsequentemente, os estoques reduzidos de ATP resultam em defeito no transporte de íons e tumefação celular progressiva; as membranas plasmáticas são depois lesadas por aldeídos graxos produzidos por peroxidação lipídica no RE. O resultado final pode ser o influxo de cálcio e, finalmente, a morte celular.

APOPTOSE

A apoptose é uma via de morte celular, induzida por um programa de suicídio estritamente regulado no qual as células destinadas a morrer ativam enzimas que degradam seu próprio DNA e as proteínas nucleares e citoplasmáticas. Os fragmentos das células apoptóticas então se separam, gerando a aparência responsável pelo nome (*apoptose*, "cair fora"). A membrana plasmática da célula apoptótica permanece intacta, mas é alterada de tal maneira que a célula e seus fragmentos tornam-se alvos atraentes para os fagócitos. Rapidamente, as células mortas e seus fragmentos são removidos antes que seus conteúdos extravasem e, por isso, *a morte celular por essa via não induz uma reação inflamatória no hospedeiro.* A apoptose difere da necrose, que é caracterizada pela perda da integridade da membrana, digestão enzimática das células, extravasamento dos conteúdos celulares e, frequentemente, uma reação no hospedeiro (Fig. 1-6 e Tabela 1-1). Entretanto, a apoptose e a necrose algumas vezes coexistem, e a apoptose induzida por alguns estímulos patológicos progride para a necrose.

Causas da Apoptose

A apoptose ocorre normalmente em muitas situações e funciona para eliminar células potencialmente prejudiciais e células que tenham sobrevivido mais que sua utilidade. É também um evento patológico quando as células são lesadas de modo irreparável, especialmente quando a lesão afeta o DNA ou as proteínas da célula; nessas situações, a célula lesada de modo irreparável é eliminada.

Apoptose em Situações Fisiológicas

A morte por apoptose é um fenômeno normal que funciona para eliminar as células que não são mais necessárias e para manter, nos tecidos, um número constante das várias populações celulares. É importante nas seguintes situações fisiológicas:

- *Destruição programada de células durante a embriogênese*. O desenvolvimento normal está associado à morte de algumas células e ao surgimento de novas células e tecidos. A expressão *morte celular programada* foi criada originalmente para denotar a morte de tipos celulares específicos, em tempos definidos, durante o desenvolvimento de um organismo. Apoptose é um termo genérico para esse padrão de morte celular, independentemente do contexto, mas frequentemente é usado em alternância com morte celular programada.
- *Involução de tecidos hormônios-dependentes sob privação de hormônio*, tal como a célula endometrial, que se desprende durante o ciclo menstrual, e a regressão da mama após o desmame.
- *Perda celular em populações celulares proliferativas*, como o epitélio de cripta intestinal, mantendo assim um número constante.
- *Morte de células que já tenham cumprido seu papel*, como os neutrófilos na resposta inflamatória aguda e os linfócitos, ao término da resposta imune. Nessas situações, as células sofrem apoptose porque estão privadas dos sinais de sobrevivência necessários, como os fatores de crescimento.
- *Eliminação de linfócitos autorreativos potencialmente nocivos*, antes ou depois de eles terem completado sua maturação, para impedir reações contra os tecidos da própria pessoa (Capítulo 4).
- *Morte celular induzida por linfócitos T citotóxicos*, um mecanismo de defesa contra viroses e tumores que mata e elimina células neoplásicas e infectadas por vírus (Capítulo 4).

Apoptose em Condições Patológicas

A apoptose elimina células que estão geneticamente alteradas ou lesadas de modo irreparável, sem iniciar uma reação severa no hospedeiro, mantendo mínima a lesão tecidual. A morte por apoptose é responsável pela perda de células em vários estados patológicos:

- *Lesão de DNA*. A radiação, as drogas citotóxicas anticâncer, os extremos de temperatura e mesmo a hipóxia podem lesar o DNA diretamente ou através da produção de radicais livres. Se os mecanismos de reparo não podem competir com a lesão, a célula dispara mecanismos intrínsecos que induzem a apoptose. Nessas situações, a eliminação da célula pode ser melhor alternativa do que arriscar em mutações no DNA lesado, o que pode progredir para uma transformação maligna. Esses estímulos nocivos causam apoptose se a lesão é leve, mas doses maiores do mesmo estímulo resultam em morte celular por necrose. A indução de apoptose em células cancerosas é um efeito desejado dos agentes quimioterápicos, muitos dos quais funcionam danificando o DNA.
- *Acúmulo de proteínas anormalmente dobradas*. As proteínas impropriamente dobradas podem surgir de mutações nos genes que codificam essas proteínas ou devido a fatores extrínsecos, como a lesão causada por radicais livres. O acúmulo excessivo dessas proteínas no RE leva a uma condição conhecida como *estresse do RE*, que culmina em morte apoptótica das células.
- *Lesão celular em certas infecções*, particularmente as infecções virais, nas quais a perda de células infectadas é devida em grande parte à morte apoptótica que pode ser induzida pelo vírus (como nas infecções por adenovírus e vírus da imunodeficiência humana) ou pela resposta imune do hospedeiro (como na hepatite viral).
- *Atrofia patológica no parênquima de órgãos após obstrução de ducto,* como ocorre no pâncreas, na parótida e no rim.

MORFOLOGIA

Em tecidos corados pelo H&E, os núcleos das células apoptóticas exibem vários estágios de condensação e agregação da cromatina e, finalmente, cariorrexe (Fig. 1-21); em nível molecular, isso é refletido na fragmentação do DNA em peças do tamanho dos nucleossomos. Rapidamente as células retraem, formando brotos citoplasmáticos, e se fragmentam em **corpos apoptóticos** compostos por vesículas envoltas por membrana contendo citosol e organelas (Fig. 1-6). Em razão de tais fragmentos serem rapidamente expulsos e fagocitados, sem induzir resposta inflamatória, mesmo a apoptose substancial pode, histologicamente, ser indetectável.

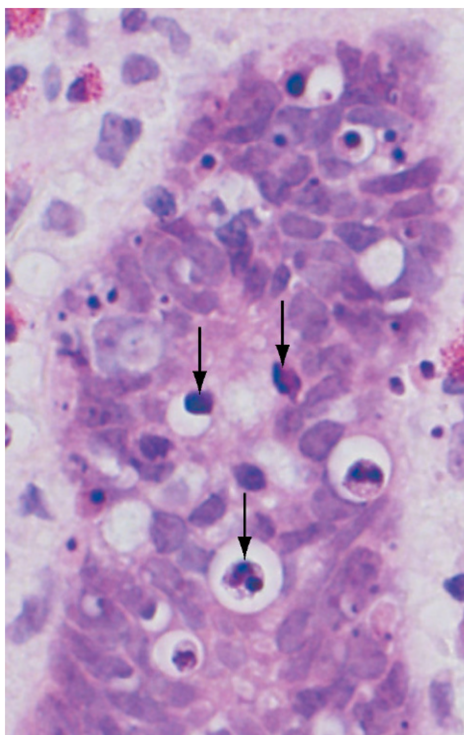


Figura 1-21 Aparência morfológica de células apoptóticas. Células apoptóticas (algumas indicadas por setas) do epitélio de cripta do colo. (A preparação para a colonoscopia frequentemente induz apoptose em células epiteliais, o que explica a abundância de células mortas nesse tecido normal.) Note os núcleos fragmentados, com cromatina condensada e corpos celulares retraídos, alguns com falhas.

(Cortesia do Dr. Sanjai Kakar, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, Calif.)

Mecanismos da Apoptose

A apoptose resulta da ativação de enzimas chamadas caspases (assim chamadas porque são cisteína proteases que clivam proteínas depois dos resíduos *as*párticos). A ativação das caspases depende de um equilíbrio finamente sintonizado entre vias moleculares pró e antiapoptóticas. Duas vias distintas convergem para a ativação de caspase: *via mitocondrial* e *via receptor de morte* (Fig. 1-22). Embora essas vias possam interagir, geralmente são induzidas sob diferentes condições, envolvem diferentes moléculas e exercem papéis diferentes na fisiologia e na doença.

Via Mitocondrial (Intrínseca) da Apoptose

As mitocôndrias contêm uma série de proteínas que são capazes de induzir apoptose; essas proteínas incluem o citocromo *c* e outras proteínas que neutralizam inibidores endógenos da apoptose. A escolha entre a sobrevivência e a morte celular é determinada pela permeabilidade da mitocôndria, que é controlada por uma família de mais de 20 proteínas cujo protótipo é a Bcl-2 (Fig. 1-23). Quando as células são privadas de fatores de crescimento e outros sinais de sobrevivência ou são expostas a agentes que lesam o DNA ou acumulam quantidades inaceitáveis de proteínas anormalmente dobradas, um grupo de sensores é ativado. Esses sensores são membros da família Bcl-2, as chamadas "proteínas BH3" (por conterem apenas o terceiro dos domínios conservados da família Bcl-2). Eles ativam, por sua vez, dois membros pró-apoptóticos das famílias chamadas Bax e Bak, que se dimerizam e se inserem dentro da membrana mitocondrial, formando canais através dos quais o citocromo *c* e outras proteínas mitocondriais extravasam para o citosol. Esses sensores também inibem as moléculas antiapoptóticas Bcl-2 e Bcl-x_L (ver adiante), aumentando o extravasamento de proteínas mitocondriais. O citocromo *c*, em conjunto com alguns cofatores, ativa a caspase 9. Outras proteínas que extravasam das mitocôndrias bloqueiam as atividades dos antagonistas das caspases, os quais funcionam como inibidores fisiológicos da apoptose. O resultado final é a ativação da cascata de caspases, levando, finalmente, à fragmentação nuclear. De modo contrário, se as células forem expostas a fatores de crescimento e outros sinais de sobrevivência, elas sintetizarão membros antiapoptóticos da família Bcl-2, dos quais os dois principais são o próprio Bcl-2 e o Bcl-x_L. Essas proteínas antagonizam Bax e Bak, limitando, portanto, o escape das proteínas mitocondriais pró-apoptóticas. As células privadas de fatores de crescimento não apenas ativam as proteínas pró-apoptóticas Bax e Bak, mas mostram também níveis reduzidos de Bcl-2 e Bcl-x_L, portanto tendendo o balanço, mais tarde, em direção à morte. A via mitocondrial parece ser a via responsável pela maioria das situações de apoptose, como veremos.

Via Receptor de Morte da Apoptose (Extrínseca)

Muitas células expressam moléculas de superfície, chamadas receptores de morte, que disparam a apoptose. A maioria dessas moléculas são receptores membros da família do fator de necrose tumoral (TNF) que contêm em suas regiões citoplasmáticas um "domínio de morte" conservado, assim chamado porque medeia a interação com outras proteínas envolvidas na morte celular. Os receptores de morte prototípicos são do tipo TNF I e Fas (CD95). O ligante de Fas (Fas-L) é uma proteína de membrana expressa, principalmente, em linfócitos T ativados. Quando essas células T reconhecem os alvos que expressam Fas, as moléculas Fas são ligadas em reação cruzada pelo Fas-L e proteínas de ligação adaptadoras via domínio de morte. Estas, por sua vez, recrutam e ativam a caspase 8. Em muitos tipos celulares, a caspase 8 pode clivar e ativar um membro pró-apoptótico da família Bcl-2, chamado de Bid, portanto dentro da via mitocondrial. A ativação combinada de ambas as vias lança um golpe letal para a célula. As proteínas celulares, notadamente um antagonista de caspase chamado FLIP, bloqueia a cascata de ativação das caspases dos receptores de morte. De modo interessante, alguns vírus produzem homólogos de FLIP, e tem sido sugerido que isso seja um mecanismo usado pelos vírus para manter as células infectadas vivas. A via receptor de morte está envolvida na eliminação de linfócitos autorreativos e na eliminação de células-alvo por alguns linfócitos T citotóxicos.

Ativação e Função das Caspases

As vias mitocondrial e de receptor de morte levam à ativação de *caspases desencadeantes*, caspase 9 e 8, respectivamente. As formas ativas dessas enzimas são produzidas e clivam outra série de caspases chamadas de *caspases executoras.* Essas caspases ativadas clivam numerosos alvos, culminando na ativação das nucleases, que degradam as nucleoproteínas e o DNA. As caspases degradam também os componentes da matriz nuclear e do citoesqueleto, promovendo a fragmentação das células.

Remoção das Células Apoptóticas

As células apoptóticas atraem os fagócitos produzindo sinais de "coma-me". Em células saudáveis, a fosfatidilserina está

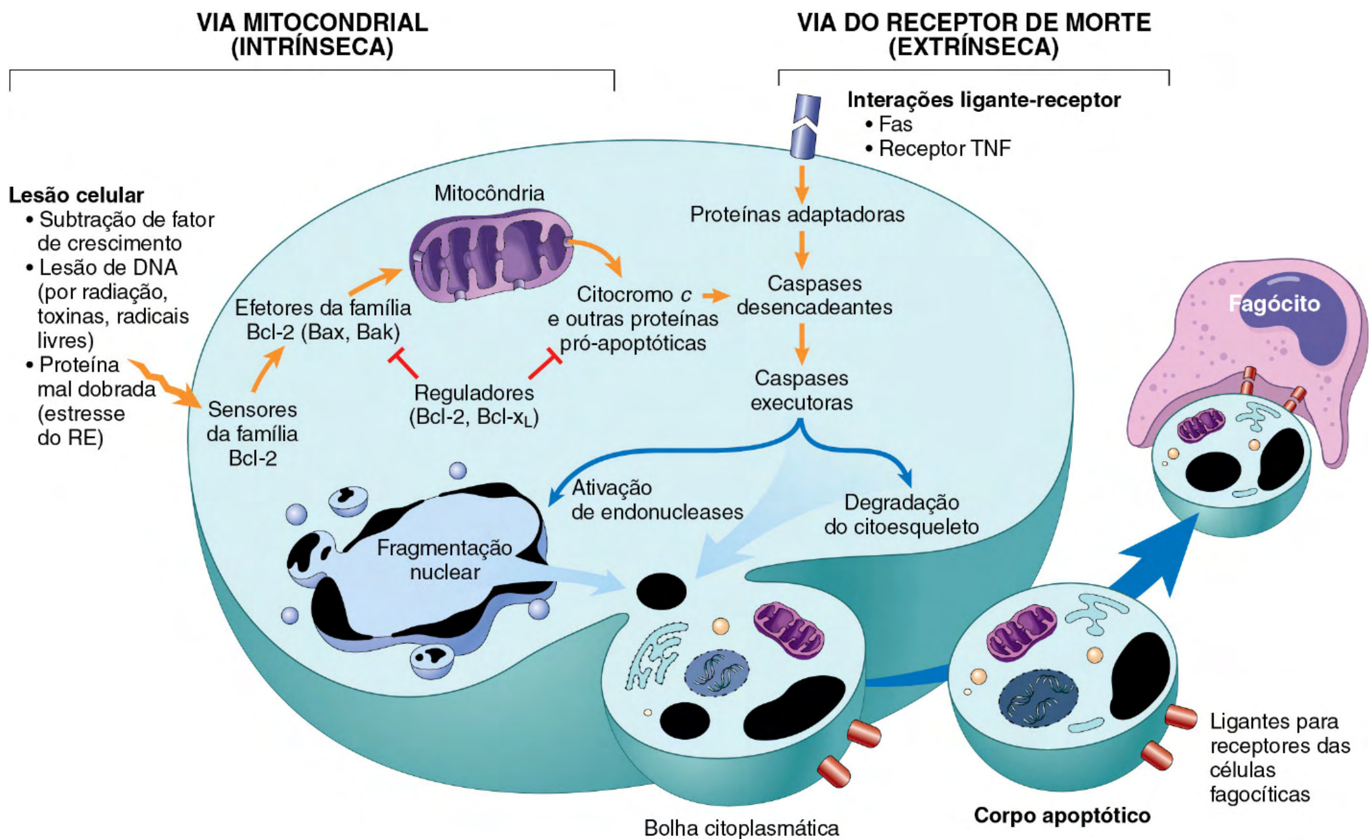


Figura 1-22 Mecanismos da apoptose. As duas vias de apoptose diferem na sua indução e regulação, ambas culminando na ativação das caspases. Na via mitocondrial, as proteínas da família Bcl-2, que regulam a permeabilidade mitocondrial, se desequilibram e o extravasamento de várias substâncias das mitocôndrias resulta em ativação das caspases. Na via do receptor de morte, os sinais dos receptores da membrana plasmática levam o arranjo de proteínas adaptadoras a um "complexo de sinalização indutor de morte", que ativa as caspases, e o resultado final é o mesmo.

presente no folheto interno da membrana plasmática, mas nas células apoptóticas esse fosfolipídio move-se para fora e é expresso no folheto externo da membrana, onde é reconhecido pelos macrófagos, levando à fagocitose das células apoptóticas. As células que estão morrendo por apoptose secretam fatores solúveis que recrutam os fagócitos. Isso facilita a remoção imediata das células mortas, antes que sofram uma segunda lesão de membrana e liberem seus conteúdos celulares (que pode resultar em inflamação). Alguns corpos apoptóticos expressam glicoproteínas adesivas que são reconhecidas pelos fagócitos, e os próprios macrófagos podem produzir proteínas que se ligam às células apoptóticas (mas não às células vivas) e direcionam a morte das células por engolfamento. Tem sido demonstrado que numerosos receptores de macrófagos estão envolvidos na ligação e fagocitose das células apoptóticas. Esse processo de fagocitose das células apoptóticas é tão eficiente que as células mortas desaparecem sem deixar traços e a inflamação é virtualmente ausente.

Embora tenhamos enfatizado as distinções entre necrose e apoptose, essas duas formas de morte celular podem coexistir e ser relacionadas mecanicamente. Por exemplo, a lesão de DNA (observada na apoptose) ativa uma enzima chamada poli-ADP polimerase (ribose), que depleta os suprimentos celulares do dinucleotídio adenina nicotinamida, levando à queda dos níveis de ATP e, por fim, à necrose. Mesmo em situações comuns, como a isquemia, foi sugerido que a morte celular inicial pode ser parcialmente atribuída à apoptose, sendo a necrose o tipo dominante de morte celular tardia, com a piora da isquemia.

Exemplos de Apoptose

Em muitas situações, a morte celular é causada por apoptose, e os exemplos selecionados e listados a seguir ilustram o papel das duas vias de apoptose na fisiologia normal e na doença.

Privação de Fator de Crescimento

As células sensíveis a hormônios, privadas de um hormônio relevante, os linfócitos que não são estimulados por antígenos e citocinas, e os neurônios privados de fator de crescimento nervoso morrem por apoptose. Em todas essas situações, a apoptose é iniciada pela via mitocondrial e é atribuível à ativação de membros pró-apoptóticos da família Bcl-2 e à diminuição de síntese de Bcl-2 e Bcl-x_L.

Lesão de DNA

A exposição das células à radiação ou a agentes quimioterápicos induz lesão de DNA e, se a lesão for muito grave para ser reparada, dispara a morte por apoptose. Quando o DNA é lesado, a proteína p53 se acumula nas células. Primeiro, ela interrompe o ciclo celular (na fase G_1) para conceder tempo para o reparo do

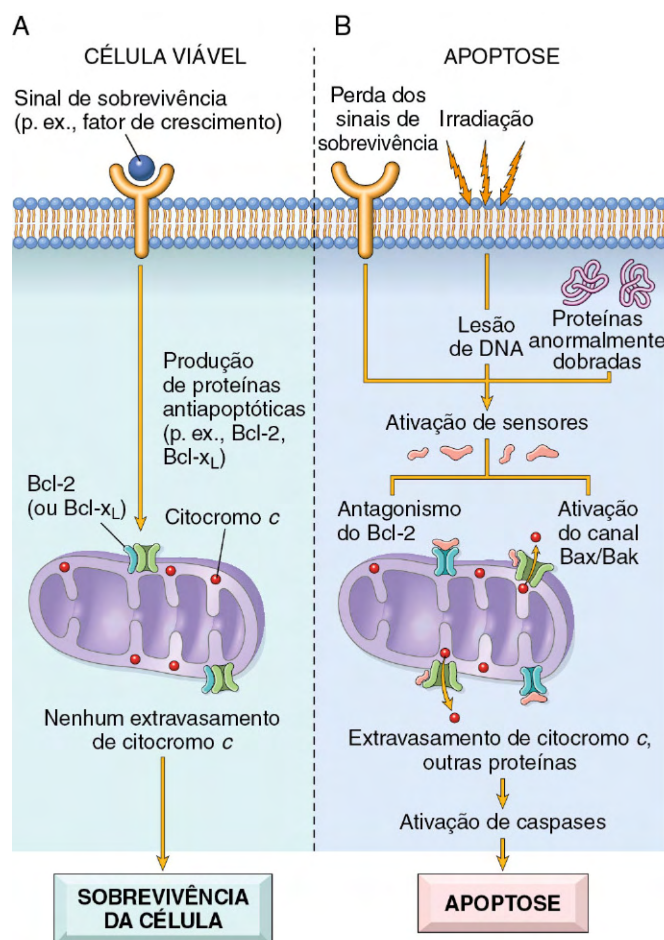


Figura 1-23 Via intrínseca (mitocondrial) da apoptose. A indução da apoptose pela via mitocondrial é dependente do equilíbrio entre proteínas pró e antiapoptóticas da família Bcl. As proteínas pró-apoptóticas incluem algumas (sensores) que percebem a lesão ao DNA e proteínas, disparando a apoptose e outras (efetoras) que se inserem na membrana mitocondrial e promovem o extravasamento de proteínas mitocondriais. **A,** Em uma célula viável, os membros antiapoptóticos da família Bcl-2 impedem o extravasamento de proteínas mitocondriais. **B,** Várias lesões ativam os sensores citoplasmáticos que reduzem a produção dessas proteínas antiapoptóticas e aumentam a quantidade de proteínas pró-apoptóticas, resultando em extravasamento de proteínas que normalmente estão sequestradas dentro das mitocôndrias. As proteínas mitocondriais extravasadas ativam uma série de caspases, inicialmente as desencadeadoras e depois as executoras, que causam a fragmentação do núcleo e da célula.

DNA, antes de sua replicação (Capítulo 5). Entretanto, se o dano for grande para ser reparado com sucesso, a p53 desencadeia a apoptose, principalmente por estimulação dos sensores que, por fim, ativam Bax e Bak, e por aumento da síntese de membros pró-apoptóticos da família Bcl-2. Quando a p53 está mutada ou ausente (como em certos cânceres), é incapaz de induzir apoptose, de modo que as células com o DNA lesado sobrevivem. Em tais células, a lesão de DNA pode resultar em mutações ou rearranjos (p. ex., translocações) que levam à transformação neoplásica (Capítulo 5).

Acúmulo de Proteínas Anormalmente Dobradas: Estresse do RE

Durante a síntese normal de proteínas, as chaperonas, no RE, controlam o dobramento de proteínas recentemente sintetizadas, e os polipeptídios mal dobrados são ubiquitinados e direcionados para a proteólise. Entretanto, se proteínas não dobradas ou anormalmente dobradas se acumulam no RE devido a mutações herdadas ou perturbações ambientais, induzem uma resposta celular protetora, chamada de *resposta de proteína não dobrada* (Fig. 1-24). Essa resposta ativa as vias de sinalização que aumentam a produção de chaperonas e retardam a translação da proteína, reduzindo, assim, os níveis de proteínas mal dobradas na célula. Em circunstâncias nas quais o acúmulo de proteínas mal dobradas ultrapassa essas adaptações, o resultado é o *estresse do RE*, que ativa caspases que levam à apoptose. O acúmulo intracelular de proteínas dobradas anormalmente, causadas por mutações, envelhecimento ou fatores ambientais desconhecidos, pode causar doenças pela redução da disponibilidade da proteína normal ou por induzir a lesão celular (Tabela 1-2). A morte celular causada por uma proteína anormalmente dobrada é atualmente reconhecida como característica de uma gama de doenças neurodegenerativas, incluindo as doenças de Alzheimer, Huntington e Parkinson, e provavelmente diabetes tipo II. A privação de glicose e oxigênio e o estresse, como as infecções, resultam também em proteínas mal dobradas, que culminam em lesão e morte celular.

Apoptose de Linfócitos Autorreativos

Linfócitos capazes de reconhecer antígenos próprios são produzidos normalmente em todos os indivíduos. Se esses linfócitos encontram antígenos próprios, as células morrem por apoptose. A via mitocondrial e a via receptor de morte Fas têm sido implicadas nesse processo (Capítulo 4). A deficiência de apoptose dos linfócitos autorreativos é uma das causas de doenças autoimunes.

Tabela 1-2 Doenças Causadas por Proteínas Anormalmente Dobradas

Doença	Proteína Afetada	Patogenia
Fibrose cística	Reguladora de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR)	Perda do CFTR resulta em defeitos no transporte de cloreto
Hipercolesterolemia familiar	Receptor LDL	Perda do receptor de LDL levando a hipercolesterolemia
Doença de Tay-Sachs	Subunidade β da hexosaminidase	Extravasamento de enzima lisossômica leva a armazenamento do gangliosídio GM_2 nos neurônios
Deficiência de alfa-1 antitripsina	α_1-antitripsina	Armazenamento de proteína não funcional causa apoptose nos hepatócitos; nos pulmões, ausência de atividade enzimática causa destruição do tecido elástico, gerando enfisema
Doença de Creutzfeld-Jacob	Príons	Dobramento anormal de PrP^{SC} causa morte de neurônios
Doença de Alzheimer	Peptídeo A_β	Dobramento anormal de peptídeos A_β causa agregação dentro dos neurônios e apoptose

São mostrados exemplos ilustrativos de doenças selecionadas nas quais acredita-se que o dobramento anormal de proteínas seja o principal mecanismo de desarranjos funcionais da célula ou de lesão tecidual.

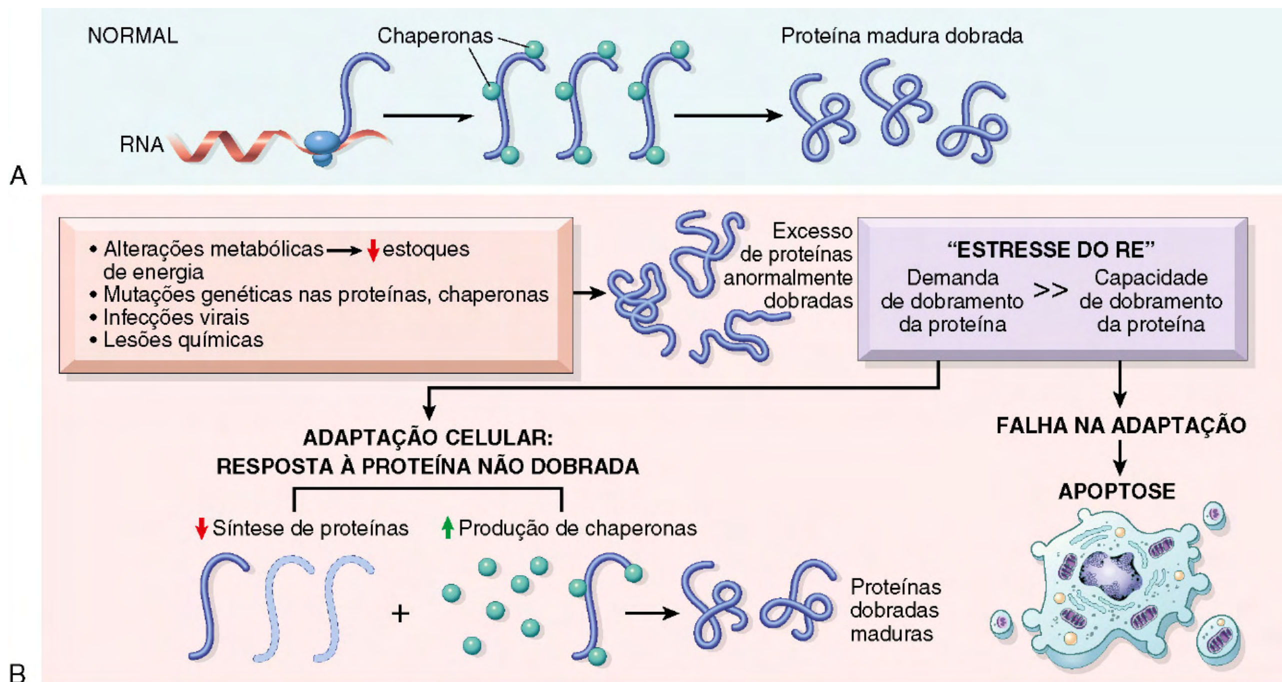


Figura 1-24 Resposta à proteína não dobrada e estresse do RE. **A,** Em células saudáveis, proteínas recentemente sintetizadas são dobradas com o auxílio das chaperonas e incorporadas à célula ou secretadas. **B,** Vários estresses externos ou mutações induzem a um estado conhecido como estresse do RE, no qual a célula é incapaz de suportar a carga de proteínas mal dobradas. O acúmulo dessas proteínas no RE inicia a resposta de proteína mal dobrada, na tentativa de restaurar a homeostasia da proteína; se essa resposta for inadequada, a célula morre por apoptose.

Apoptose Mediada por Linfócito T Citotóxico

Os linfócitos T citotóxicos (LTCs) reconhecem antígenos estranhos, apresentados na superfície de células hospedeiras infectadas e de células tumorais (Capítulo 4). Sob ativação, os grânulos dos LTC contendo proteases chamadas de *granzimas* penetram nas células-alvo. As granzimas clivam as proteínas nos resíduos de aspartato ativando uma série de caspases celulares. Desse modo, o LTC elimina as células-alvo induzindo diretamente a fase efetora da apoptose, sem a participação das mitocôndrias ou dos receptores de morte. Os LTCs também expressam Fas-L em sua superfície e podem eliminar células-alvo pela ligação dos receptores de Fas.

RESUMO

Apoptose

- Mecanismo regulado de morte celular, que elimina células indesejadas e células lesadas de modo irreparável, com reação mínima do hospedeiro.
- Caracterizada por degradação enzimática de proteínas e DNA, iniciada pelas caspases; reconhecimento e remoção das células mortas pelos fagócitos.
- Iniciada por duas vias principais:
  - A *via mitocondrial* (*intrínseca*) é iniciada pela perda dos sinais de sobrevivência, lesão de DNA e acúmulo de proteínas mal dobradas (estresse do RE); associada ao extravasamento de proteínas pró-apoptóticas da membrana mitocondrial para o citoplasma, onde inicia a ativação das caspases; inibida por membros antiapoptóticos da família Bcl, os quais são induzidos por sinais de sobrevivência, incluindo os fatores de crescimento.
  - A *via do receptor de morte* (*extrínseca*) é responsável pela eliminação de linfócitos autorreativos e lesão por linfócitos T citotóxicos; é iniciada pela participação dos receptores de morte (membros da família do receptor de TNF) pelos ligantes nas células adjacentes.

AUTOFAGIA

A autofagia ("comer a si próprio") refere-se à digestão lisossômica dos próprios componentes da célula. Constitui mecanismo de sobrevivência, em períodos de privação de nutrientes, de tal modo que a célula privada de alimento sobrevive ingerindo seu próprio conteúdo e recicla os conteúdos ingeridos para fornecer nutrientes e energia. Nesse processo, as organelas intracelulares e partes do citosol são primeiramente sequestradas do citoplasma em um *vacúolo autofágico*, formado a partir de regiões livres de ribossomos do retículo endoplasmático (Fig. 1-25). O vacúolo se funde com os lisossomos para formar um *autofagolisossoma*, que digere os componentes celulares através das enzimas lisossômicas. A autofagia é iniciada por várias proteínas que percebem a privação de nutrientes e estimulam a formação do vacúolo autofágico. Com o tempo, a célula privada de nutrientes não perdurará canibalizando a si mesma; nesse estágio, a autofagia pode também sinalizar a morte celular por apoptose.

A autofagia está envolvida também na remoção de proteínas anormalmente dobradas, por exemplo, em neurônios e hepatócitos. Portanto, a autofagia defeituosa pode ser a causa de morte de neurônios, induzida pelo acúmulo dessas proteínas, subsequentemente gerando doenças neurodegenerativas. De modo contrário, a ativação farmacológica da autofagia limita a formação de proteínas mal dobradas nos hepatócitos de modelos

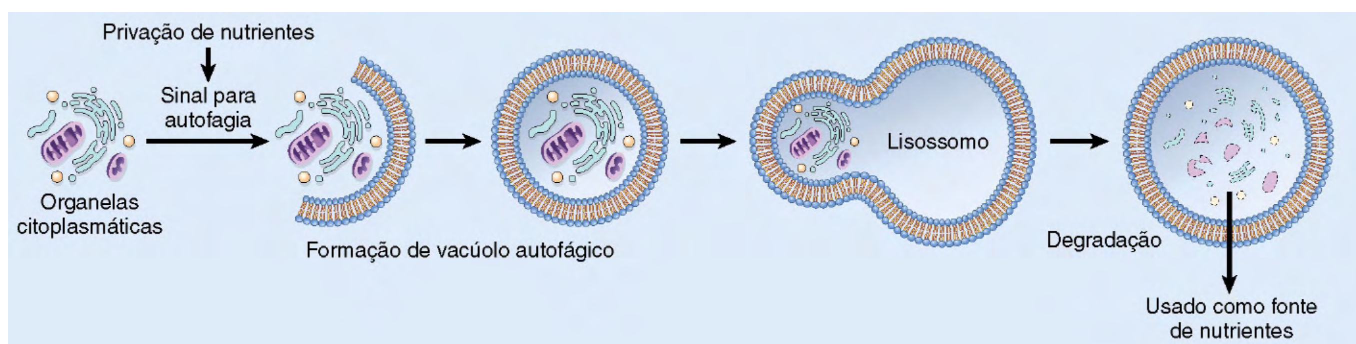


Figura 1-25 Autofagia. O estresse celular, como a privação de nutrientes, ativa os genes da autofagia (genes *Atg*), que iniciam a formação de vesículas revestidas por membrana nas quais as organelas celulares são sequestradas. Essas vesículas se fundem com os lisossomos, onde as organelas são digeridas, e os produtos são usados para fornecer nutrientes à célula. O mesmo processo pode desencadear apoptose por mecanismos ainda não bem definidos.

animais, reduzindo a fibrose hepática. Os polimorfismos em um gene envolvido na autofagia têm sido associados com doença inflamatória intestinal, mas a ligação mecânica entre autofagia e inflamação intestinal não é conhecida. O papel da autofagia no câncer é discutido no Capítulo 5. Assim, uma via de sobrevivência pouco apreciada nas células pode provar haver uma função na doença humana.

Concluímos a discussão de lesão e morte celular. Como vimos, esses processos são as origens de muitas doenças comuns. Terminamos este capítulo com breves considerações de outros processos: acúmulos intracelulares de várias substâncias e depósito extracelular de cálcio, ambos associados com lesão celular e envelhecimento.

ACÚMULOS INTRACELULARES

Em algumas circunstâncias, as células podem acumular quantidades anormais de várias substâncias que podem ser inofensivas ou associadas com vários graus de lesão. A substância pode estar localizada no citoplasma, no interior de organelas (tipicamente nos lisossomos) ou no núcleo, e pode ser sintetizada pelas células afetadas ou produzida em qualquer outro lugar.

Existem quatro vias principais de acumulações intracelulares (Fig. 1-26):

- Remoção inadequada de uma substância normal, secundária a defeitos no mecanismo de empacotamento e transporte, como na degeneração gordurosa do fígado.
- Acúmulo de uma substância endógena anormal resultante de defeitos adquiridos ou genéticos no seu dobramento, empacotamento, transporte e secreção, como com certas mutações da α_1-antitripsina.
- Deficiência em degradar um metabólito devido a defeito herdado em uma enzima. Os distúrbios resultantes são chamados de *doenças de armazenamento* (Capítulo 6).
- Depósito e acúmulo de uma substância exógena anormal quando a célula não possui maquinaria enzimática para degradar a substância nem a habilidade de transportá-la para outros locais. Os acúmulos de partículas de carbono e sílica são exemplos desse tipo de alteração.

Degeneração Gordurosa (Esteatose)

A *degeneração gordurosa* refere-se a qualquer acúmulo anormal de triglicerídeos dentro das células do parênquima. Com frequência é observada no fígado porque ele é o principal órgão envolvido no metabolismo da gordura, mas ocorre também no coração, no músculo esquelético, no rim e em outros órgãos. A esteatose pode ser causada por toxinas, desnutrição proteica, diabetes melito, obesidade e anóxia. *Nas nações industrializadas, as causas mais comuns da degeneração gordurosa do fígado (fígado gorduroso) são o abuso de álcool e o diabetes associado à obesidade.* Esse processo é discutido com mais detalhes no Capítulo 15.

Colesterol e Ésteres de Colesterol

O metabolismo celular do colesterol é estreitamente regulado para assegurar a síntese normal de membranas celulares sem acúmulo intracelular significativo. Entretanto, as células fagocíticas podem tornar-se sobrecarregadas com lipídios (triglicerídeos, colesterol e ésteres de colesterol) em vários processos patológicos diferentes. Deles, a aterosclerose é o mais importante. O papel do acúmulo de lipídeos e colesterol na patogenia da aterosclerose é discutido no Capítulo 9.

Proteínas

Os acúmulos de proteína morfologicamente visíveis são muito menos comuns que os acúmulos de lipídios; podem ocorrer porque os excessos são apresentados às células ou porque as células sintetizam quantidades excessivas. No rim, por exemplo, quantidades mínimas de albumina filtradas pelo glomérulo são normalmente reabsorvidas por pinocitose nos túbulos contorcidos proximais. Entretanto, em distúrbios com extravasamento maciço de proteína através do filtro glomerular (p. ex., na síndrome nefrótica), ocorre reabsorção muito maior de proteína, e as vesículas contendo essa proteína se acumulam, resultando na aparência histológica de gotículas citoplasmáticas hialinas róseas. O processo é reversível; se a proteinúria diminuir, as gotículas de proteína são metabolizadas e desaparecem. Outro exemplo é o acentuado acúmulo de imunoglobulinas recentemente sintetizadas, que pode ocorrer no RER de alguns plasmócitos, formando os *corpúsculos de Russell*, redondos e eosinofílicos. Outros exemplos de acúmulo de proteína são discutidos ao longo deste livro (p. ex., "hialino alcoólico", no fígado, no Capítulo 15; emaranhados neurofibrilares em neurônios, no Capítulo 22).

Glicogênio

Depósitos intracelulares excessivos de glicogênio estão associados a anormalidades no metabolismo da glicose ou do

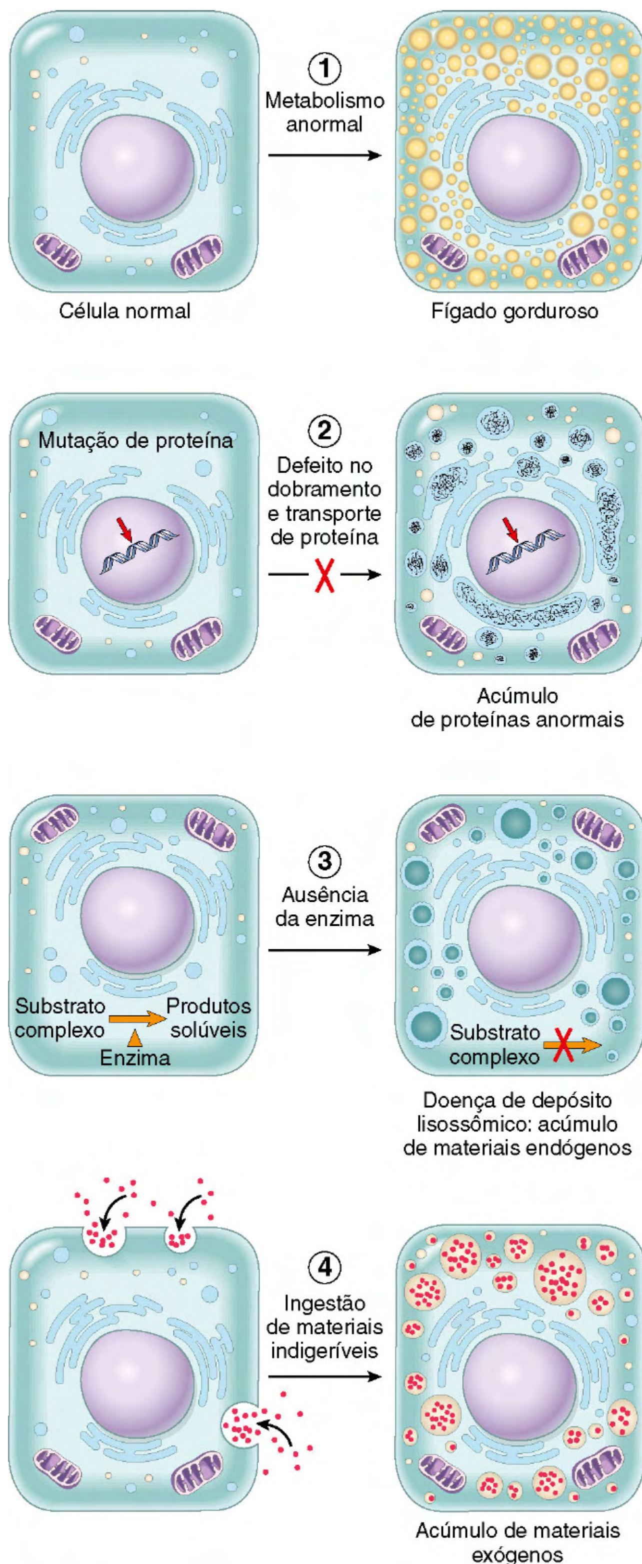


Figura 1-26 Mecanismos de acúmulos intracelulares. (*1*) Metabolismo anormal, como na degeneração gordurosa do fígado. (*2*) Mutações causando alterações no dobramento e transporte de proteína, tal que moléculas defeituosas se acumulem intracelularmente. (*3*) Deficiência de enzimas cruciais, responsáveis pela quebra de certos compostos, causando substratos que se acumulam nos lisossomos, como nas doenças de armazenamento lisossômico. (*4*) Incapacidade de degradar partículas fagocitadas, como no acúmulo do pigmento carbono.

glicogênio. No exemplo clássico de metabolismo anormal da glicose, o diabetes melito, o glicogênio se acumula no epitélio dos túbulos renais, nos miócitos cardíacos e nas células β das ilhotas de Langerhans. O glicogênio também se acumula dentro de células em um grupo de distúrbios genéticos intimamente relacionados, coletivamente conhecidos como *doenças de armazenamento de glicogênio* ou *glicogenoses* (Capítulo 6).

Pigmentos

Os pigmentos são substâncias coloridas exógenas, se originados fora do corpo, como o carbono, ou endógenas, sintetizadas dentro do próprio corpo, como lipofuscina, melanina e certos derivados da hemoglobina.

- O pigmento exógeno mais comum é o *carbono* (um exemplo é a poeira de carvão), um poluente do ar ubíquo na vida urbana. Quando inalado, é fagocitado pelos macrófagos alveolares e transportado através de canais linfáticos para os linfonodos regionais na região traqueobrônquica. Os agregados desse pigmento escurecem os linfonodos e o parênquima pulmonar (*antracose*) (Capítulo 12).
- A *lipofuscina*, ou "pigmento do desgaste", é um material intracelular granular, castanho-amarelado, que se acumula em vários tecidos (particularmente no coração, fígado e cérebro) como consequência do envelhecimento ou da atrofia. A lipofuscina é constituída por complexos de lipídios e proteínas que derivam da peroxidação catalisada por radicais livres, dos lipídios polinsaturados de membranas subcelulares. Não é nociva à célula, mas é importante como marcador de lesão antiga por radical livre. O pigmento marrom (Fig. 1-27), quando presente em grande quantidade, confere ao tecido uma aparência que é chamada de *atrofia parda*. À microscopia eletrônica, o pigmento aparece como grânulos eletrodensos perinucleares (Fig. 1-27, B).
- A *melanina* é um pigmento endógeno, preto-acastanhado, produzido pelos melanócitos localizados na epiderme, e atua como protetor contra a radiação ultravioleta prejudicial. Embora os melanócitos sejam a única fonte de melanina, os queratinócitos basais adjacentes da pele podem acumular o pigmento (p. ex., nas sardas), assim como os macrófagos da derme.
- A *hemossiderina* é um pigmento granular derivado da hemoglobina, amarelo a castanho-dourado, que se acumula em tecidos onde há excesso de ferro, local ou sistêmico. Normalmente, o ferro é armazenado no interior das células em associação com a proteína *apoferritina*, formando as micelas de ferritina. O pigmento hemossiderina representa grandes agregados dessas micelas de ferritina, facilmente visualizados pela microscopia óptica e eletrônica; o ferro pode ser identificado, sem dúvida, pela reação histoquímica do azul da Prússia (Fig. 1-28). Embora o acúmulo de hemossiderina seja geralmente patológico, pequenas quantidades desse pigmento são normais nos fagócitos mononucleares da medula óssea e do fígado, onde eritrócitos velhos são normalmente degradados. O depósito excessivo de hemossiderina, conhecido como *hemossiderose*, e acúmulos mais extensos de ferro vistos na *hemocromatose hereditária* são discutidos no Capítulo 15.

CALCIFICAÇÃO PATOLÓGICA

A calcificação patológica é um processo comum em uma ampla variedade de doenças; implica o depósito anormal de sais de cálcio, em combinação com pequenas quantidades de ferro, magnésio e outros minerais. Quando o depósito ocorre em

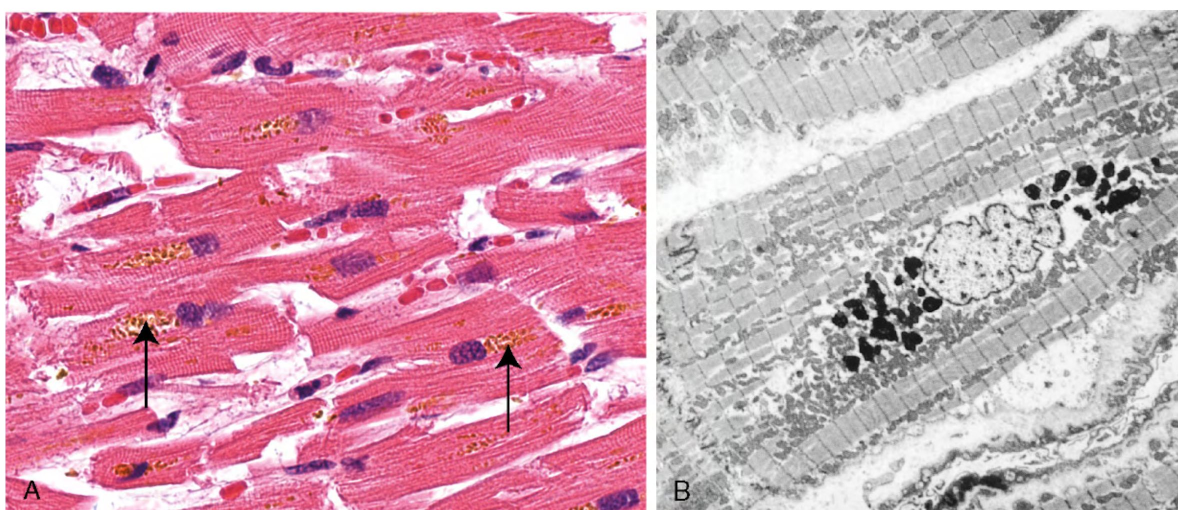


Figura 1-27 Grânulos de lipofuscina em miócitos cardíacos. **A**, Microscopia óptica (depósitos indicados por *setas*). **B**, Microscopia eletrônica. Note a localização intralisossômica perinuclear.

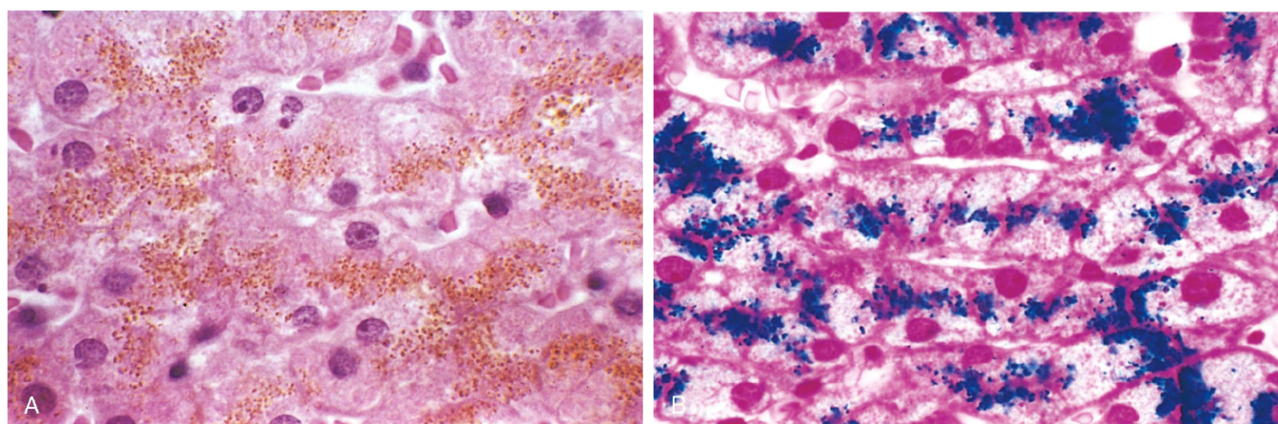


Figura 1-28 Grânulos de hemossiderina em células hepáticas. **A**, Secção corada pela H&E, mostrando pigmento finamente granular castanho-dourado. **B,** Reação do azul da Prússia, específica para ferro revelando os depósitos de ferro.

tecidos mortos ou que estão morrendo, é chamado de *calcificação distrófica*, *que ocorre na ausência de perturbações metabólicas do cálcio* (isto é, com níveis séricos normais de cálcio). Ao contrário, o depósito de sais de cálcio em tecidos normais é conhecido como *calcificação metastática e quase sempre reflete algum distúrbio no metabolismo do cálcio (hipercalcemia).* Deve ser notado que, apesar de a hipercalcemia não ser um pré-requisito para a calcificação distrófica, ela pode exacerbá-la.

Calcificação Distrófica

A calcificação distrófica é encontrada em áreas de necrose de qualquer tipo. Virtualmente, é inevitável nos *ateromas* da aterosclerose avançada, associada a lesão da túnica íntima da aorta e das grandes artérias, e caracterizada pelo acúmulo de lipídios (Capítulo 9). Embora a calcificação distrófica seja um achado incidental insignificante de lesão celular antiga, ela pode ser a causa da disfunção do órgão. Por exemplo, a calcificação pode se desenvolver nas valvas envelhecidas ou lesadas, resultando em valvas seriamente comprometidas na movimentação. A calcificação distrófica das valvas aórticas é causa importante da estenose aórtica nos idosos (Fig. 10-17, Capítulo 10).

Na patogenia da calcificação distrófica, o produto final é a formação de *fosfato de cálcio* cristalino. Envolve a *iniciação* (ou nucleação) e a *propagação*, ambos podendo ser intra ou extracelulares. A iniciação em sítios extracelulares ocorre em vesículas revestidas por membrana com cerca de 200 nm de diâmetro; na cartilagem e no osso normais são conhecidas como *vesículas da matriz*, e na calcificação patológica originam-se de células em degeneração. Acredita-se que o cálcio esteja concentrado inicialmente nessas vesículas por sua afinidade com os fosfolipídios da membrana, enquanto os fosfatos se acumulam como consequência da ação das fosfatases ligadas à membrana. A iniciação da calcificação intracelular ocorre nas mitocôndrias de células mortas ou que estão morrendo e que tenham perdido sua habilidade de regular o cálcio intracelular. Após a iniciação em qualquer localização, ocorre a formação dos cristais. Isso é dependente da concentração de Ca^{2+} e do

PO_4^- nos espaços extracelulares, da presença de inibidores do mineral e do grau de colagenização, o qual aumenta a taxa de crescimento do cristal.

Calcificação Metastática

A calcificação metastática pode ocorrer em tecidos normais sempre que há hipercalcemia. As quatro principais causas da hipercalcemia são (1) *aumento* da *secreção de paratormônio* devido a tumores primários das paratireoides ou à produção de proteína relacionada ao paratormônio por outros tumores malignos; (2) *destruição óssea* devida aos efeitos do *turnover ósseo* acelerado (p. ex., *doença de Paget*), imobilização ou tumores (aumento do catabolismo ósseo decorrente de mieloma múltiplo, leucemia ou metástases esqueléticas difusas); (3) *distúrbios relacionados à vitamina D*, incluindo a intoxicação por vitamina D e *sarcoidose* (na qual os macrófagos ativam um precursor da vitamina D); e (4) *insuficiência renal*, na qual a retenção de fosfato leva ao *hiperparatireoidismo secundário.*

MORFOLOGIA

Onde quer que seja o local, os sais de cálcio são vistos macroscopicamente como grânulos ou agregados finos brancos, frequentemente palpáveis como depósitos arenosos. A calcificação distrófica é comum em áreas de necrose caseosa na tuberculose. Algumas vezes, um linfonodo tuberculoso é praticamente convertido a uma pedra radiopaca. Histologicamente, a calcificação aparece como depósitos basofílicos intra ou extracelulares. Com o tempo, pode ser formado osso heterotópico no foco da calcificação.

A calcificação metastática pode ocorrer em todo o corpo, mas afeta principalmente os tecidos intersticiais da mucosa gástrica, rins, pulmões e da vascularização. Morfologicamente, os depósitos de cálcio lembram os descritos na calcificação distrófica. Embora, geralmente, não causem disfunção clínica, calcificações maciças nos pulmões são evidentes nas radiografias e podem gerar déficits respiratórios. Depósitos maciços no rim (**nefrocalcinose**) podem causar lesão renal.

RESUMO

Depósitos Intracelulares Anormais e Calcificações

Depósitos anormais de materiais nas células e tecidos são o resultado de ingestão excessiva, defeitos de transporte ou de catabolismo.

- Depósitos de *lipídios*
  - *Degeneração gordurosa*: acúmulo de triglicerídeos livres nas células, resultante da ingestão excessiva ou do transporte defeituoso (com frequência devido aos defeitos na síntese e transporte de proteínas); manifestação de lesão celular reversível.
  - *Depósito de colesterol*: resultante de ingestão excessiva ou defeito de catabolismo; na aterosclerose, depósitos nos macrófagos e células musculares lisas da parede dos vasos.
- Acúmulo de *proteínas*: proteínas reabsorvidas nos túbulos renais; imunoglobulinas nos plasmócitos.
- Acúmulo de *glicogênio*: em macrófagos de pacientes com defeitos em enzimas lisossômicas que degradam glicogênio (doenças de armazenamento do glicogênio).
- Acúmulo de *pigmentos*: pigmentos indigeríveis, como carbono, lipofuscina (produto de degradação da peroxidação lipídica), ferro (geralmente devido a sobrecarga, como na hemossiderose).
- Calcificações patológicas
  - *Calcificação distrófica*: deposição de cálcio em áreas de lesão celular e necrose.
  - Calcificação metastática: deposição de cálcio em tecidos normais, causada por hipercalcemia (geralmente como consequência de excesso de paratormônio).

ENVELHECIMENTO CELULAR

Os indivíduos envelhecem porque suas células envelhecem. A despeito de a atenção pública para o processo de envelhecimento ter focado tradicionalmente as suas manifestações cosméticas, o envelhecimento tem consequências importantes para a saúde porque a idade constitui um dos fatores de risco independente mais fortes para muitas doenças crônicas, como o câncer, a doença de Alzheimer e a doença cardíaca isquêmica. Provavelmente, uma das mais incríveis descobertas sobre o envelhecimento celular é que o envelhecimento não é simplesmente uma consequência de as células "não terem energia por mais tempo", mas pelo fato de que é regulado por um número limitado de genes e vias de sinalização conservadas evolutivamente das leveduras aos mamíferos.

O envelhecimento celular é o resultado do declínio progressivo do tempo de vida e da capacidade funcional das células. Acredita-se que vários mecanismos sejam responsáveis pelo envelhecimento celular (Fig. 1-29).

- *Lesão do DNA*. Uma série de lesões metabólicas que se acumulam com o tempo resulta em lesão do DNA nuclear e mitocondrial. Embora a maioria das lesões de DNA seja reparada pelas enzimas de reparo, algumas persistem e se acumulam quando as células envelhecem. Algumas síndromes de envelhecimento estão associadas com defeitos nos mecanismos de reparo do DNA, e o tempo de vida dos modelos animais pode ser aumentado se as respostas às lesões são aumentadas ou se forem introduzidas proteínas que estabilizem o DNA. Tem sido postulado o papel, na lesão do DNA, dos radicais livres que levam ao envelhecimento, mas permanece controverso.
- *Diminuição da replicação celular*. Todas as células normais possuem capacidade limitada de replicação e, após um número fixo de divisões, estacionam em um estado terminal de não divisão, conhecido como *senescência replicativa*. O envelhecimento está associado à progressiva senescência replicativa das células. As células de crianças têm a capacidade de sofrer mais ciclos de replicação do que as células de pessoas mais velhas. Ao contrário, as células de pacientes com a *síndrome de Werner*, uma doença rara, caracterizada por envelhecimento precoce, quando *in vitro* possuem notável redução do tempo de vida. Em células humanas, o mecanismo da senescência replicativa envolve o encurtamento progressivo dos telômeros, que resulta finalmente em parada do ciclo celular. Os *telômeros* são sequências repetidas curtas do DNA presentes nas extremidades lineares dos cromossomos importantes para garantir a replicação completa das extremidades dos cromossomos, protegendo-as da fusão e degradação. Quando as células somáticas se replicam, uma pequena parte do telômero não é duplicada, tornando os telômeros progressivamente mais curtos. Como os telômeros ficam mais curtos,

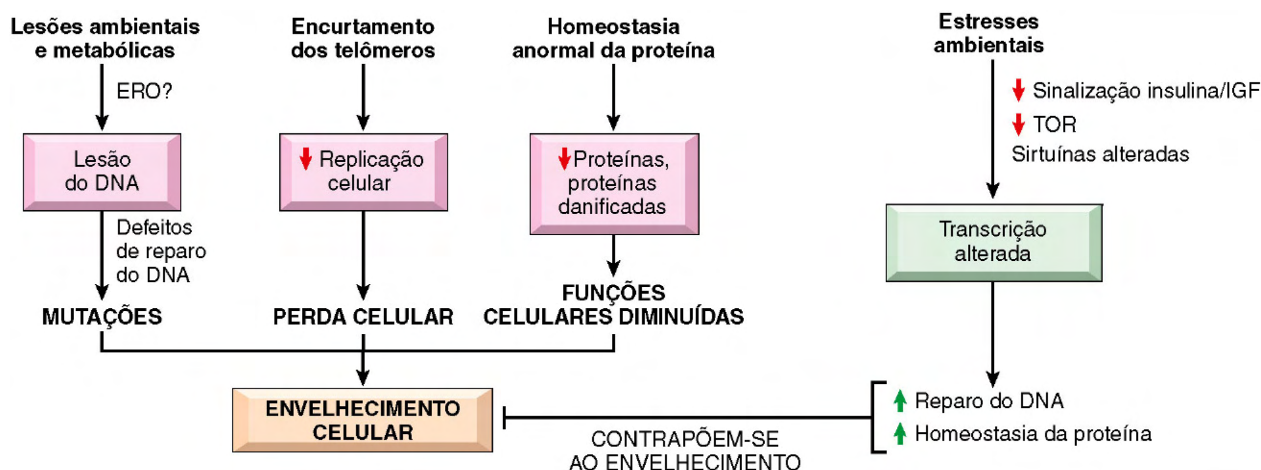


Figura 1-29 Mecanismos do envelhecimento celular. Lesão do DNA, senescência replicativa, redução de proteínas e proteínas mal dobradas estão entre os mecanismos mais bem descritos do envelhecimento celular. Alguns estresses ambientais, como a restrição calórica, se contrapõem ao envelhecimento por ativar várias vias de sinalização e fatores de transcrição. IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; TOR, alvo da rapamicina.

as extremidades dos cromossomos não podem ser protegidas e são vistas como DNA fragmentado, o que sinaliza a parada do ciclo celular. O comprimento dos telômeros é mantido, normalmente, pela adição de nucleotídeos, mediada por uma enzima chamada *telomerase*. A telomerase é um complexo especializado de RNA-proteína que usa seu próprio RNA como modelo para adicionar nucleotídeos às extremidades dos cromossomos. A atividade da telomerase é expressa nas células germinativas e está presente em níveis baixos nas células-tronco, mas está geralmente ausente da maioria dos tecidos somáticos (Fig. 1-30). Portanto, quando as células envelhecem, seus telômeros tornam-se mais curtos e saem do ciclo celular, resultando em inabilidade de gerar novas células para substituir as células lesadas. De maneira inversa, nas células cancerosas imortais, a telomerase é reativada e o comprimento do telômero é estabilizado, permitindo a proliferação indefinida das células. Isso é discutido mais completamente no Capítulo 5. O encurtamento do telômero pode também diminuir a capacidade regenerativa das células-tronco, contribuindo para o envelhecimento celular. Entretanto, a despeito de algumas observações fascinantes, a relação entre a atividade da telomerase e o comprimento do telômero no envelhecimento precisa ainda ser totalmente estabelecida.

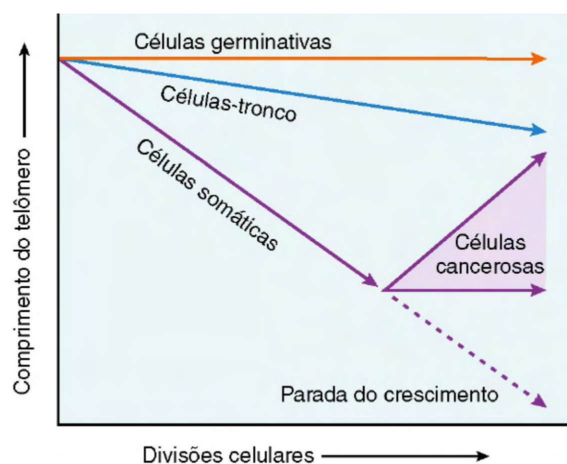


Figura 1-30 Papel dos telômeros e da telomerase na senescência replicativa das células. O comprimento do telômero está plotado contra o número de divisões celulares. Em muitas células somáticas normais, não há atividade da telomerase, e os telômeros se encurtam progressivamente com o aumento de divisões celulares até que ocorra uma parada do crescimento ou senescência. As células germinativas e as células-tronco contêm a telomerase ativa, porém apenas as células germinativas possuem níveis suficientes da enzima para estabilizar o comprimento do telômero completamente. Nas células cancerosas, a telomerase é frequentemente reativada. *(Modificada com permissão de Macmillan Publishers Ltd, de Holt SE et al.: Refining the telomer-telomerase hypothesis of aging and câncer. Nat Biotechnol 14:836, 1996.)*

- *Deficiência da homeostasia proteica.* Com o tempo, as células tornam-se incapazes de manter uma homeostasia proteica normal, resultante do aumento do *turnover* e da diminuição de síntese causada pela redução de translação das proteínas e da atividade defeituosa das chaperonas (estas promovem o dobramento normal da proteína), dos proteossomos (que destroem proteínas mal dobradas) e das enzimas de reparo. A homeostasia proteica anormal pode exercer vários efeitos sobre a sobrevivência, a replicação e as funções celulares. Além disso, ela leva ao acúmulo de proteínas mal dobradas, que podem iniciar as vias da apoptose.

Existe grande interesse em definir as vias de sinalização que se contrapõem ao processo de envelhecimento, não apenas pelo seu potencial terapêutico (a procura pelo "elixir da juventude"), mas também porque a elucidação dessas vias poderia esclarecer os mecanismos que provocam o envelhecimento. Acredita-se que certos *estresses ambientais, como a restrição calórica, alterem as vias de sinalização que influenciam o envelhecimento* (Fig. 1-29). Entre as alterações bioquímicas descritas como exercendo um papel em se contrapor ao processo de envelhecimento estão a sinalização reduzida pelos receptores do fator de crescimento semelhante à insulina, a ativação reduzida das quinases (notavelmente o "alvo da rapamicina", [TOR] e a AKT quinase) e a atividade transcricional alterada. Basicamente essas alterações levam à melhora do reparo do DNA e da homeostasia proteica e ao aumento da imunidade, todos inibindo o envelhecimento. O estresse ambiental pode ativar também proteínas da família das sirtuínas, como a Sir2, que funcionam como diacetilase de proteína. Essas proteínas podem diacetilar e ativar as enzimas de reparo do DNA, estabilizando, assim, o DNA; na ausência dessas proteínas, o DNA está mais propenso a lesão. Embora o papel das sirtuínas tenha recebido recentemente grande atenção, sua importância no processo de envelhecimento ainda não está estabelecida.

RESUMO

Envelhecimento Celular

- Resulta da combinação de lesões celulares que se acumulam (p. ex., por radicais livres), redução da capacidade de divisão (senescência replicativa) e redução da habilidade de reparar o DNA lesado.
- *Acúmulo de lesões ao DNA*: defeitos no mecanismo de reparo de DNA; inversamente, o reparo do DNA pode ser ativado pela restrição calórica conhecida por prolongar o envelhecimento em organismos-modelo.
- *Senescência replicativa*: capacidade reduzida de divisão celular devida ao encurtamento progressivo das extremidades cromossômicas (telômeros).
- *Outros fatores*: acúmulo progressivo de lesões metabólicas; prováveis papéis dos fatores de crescimento que promovem envelhecimento em organismos-modelo.

Afigura-se aparente que as várias formas de desarranjos celulares e de adaptações descritas neste capítulo cubram um amplo espectro, que varia das adaptações no tamanho, crescimento e função celulares a formas reversíveis e irreversíveis de lesão celular aguda, ao tipo de morte celular regulada, representada pela apoptose. A referência é feita a todas essas alterações por todo este livro porque toda lesão em um órgão e, finalmente, uma doença clínica surgem dos desarranjos na estrutura e na função da célula.

BIBLIOGRAFIA

Auten RL, Davis JM: Oxygen toxicity and reactive oxygen species: the devil is in the details. Pediatr Res 66:121, 2009. *[A review of the production and degradation of reactive oxygen species, and their roles in cell injury.]*

Balaban RS, Nemoto S, Finkel T: Mitochondria, oxidants, and aging. Cell 120:483, 2005. *[A good review of the role of free radicals in aging.]*

Calado RT, Young NS: Telomere diseases. N Engl J Med 361:2353, 2009. *[An excellent review of the basic biology of telomeres, and how their abnormalities may contribute to cancer, aging, and other diseases.]*

Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambl F, et al: The BCL-2 family reunion. Mol Cell 37:299, 2010. *[A review of the biochemistry and biology of the BCL-2 family of apoptosis-regulating proteins.]*

de Groot H, Rauen U: Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks: a review. Transplant Proc 39:481, 2007. *[A review of the roles of intrinsic cell injury and the inflammatory response in ischemia-reperfusion injury.]*

Dong Z, Saikumar P, Weinberg JM, Venkatachalam MA: Calcium in cell injury and death. Annu Rev Pathol 1:405, 2006. *[A review of the links between calcium and cell injury.]*

Elliott MR, Ravichandran KS: Clearance of apoptotic cells: implications in health and disease. J Cell Biol 189:1059, 2010. *[An excellent review of the mechanisms by which apoptotic cells are cleared, and how abnormalities in these clearance pathways may result in disease.]*

Frey N, Olson EN: Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. Annu Rev Physiol 65:45, 2003. *[Excellent discussion of the mechanisms of muscle hypertrophy, using the heart as the paradigm.]*

Galluzzi L, Aaronson SA, Abrams J, et al: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. Cell Death Differ 16:1093, 2009. *[A practical summary of the morphologic and other techniques for detecting and quantifying dead cells.]*

Haigis MC, Yankner BA: The aging stress response. Mol Cell 40:333, 2010. *[A review of the role of cellular stresses in controlling the aging process.]*

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE: Cell death. N Engl J Med 361:1570, 2009. *[Excellent review of the major pathways of cell death (necrosis, apoptosis, and autophagy-associated death), and their clinical implications and therapeutic targeting.]*

Kenyon CJ: The genetics of ageing. Nature 464:504, 2010. *[An excellent review of the genes that influence aging, based on human genetic syndromes and studies with mutant model organisms.]*

Kroemer G, Marino G, Levine B: Autophagy and the integrated stress response. Mol Cell 40:280, 2010. *[An excellent discussion of the biology, biochemical pathways, and physiologic roles of autophagy.]*

Kundu M, Thompson CB: Autophagy: basic principles and relevance to disease. Annu Rev Pathol 3:427, 2008. *[A discussion of the biology of autophagy and its potential contribution to a variety of disease states.]*

Lin JH, Walter P, Yen TSB: Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis. Annu Rev Pathol 3:399, 2008. *[A review of the biology and disease relevance of the unfolded protein response and ER stress induced by unfolded proteins.]*

Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, et al: DNA repair, genome stability, and aging. Cell 120:497, 2005. *[The role of DNA damage in cellular aging.]*

McKinnell IW, Rudnicki MA: Molecular mechanisms of muscle atrophy. Cell 119:907, 2004. *[Discussion of the mechanisms of cellular atrophy.]*

Newmeyer DD, Ferguson-Miller S: Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. Cell 112:481, 2003. *[Excellent review of the many functions of mitochondria, with an emphasis on their role in cell death.]*

Sahin E, DePinho RA: Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. Nature 464:520, 2010. *[An excellent review of stem cell abnormalities that contribute to aging.]*

Tosh D, Slack JM: How cells change their phenotype. Nat Rev Mol Cell Biol 3:187, 2002. *[Review of metaplasia and the roles of stem cells and genetic reprogramming.]*

Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 39:44, 2007. *[An interesting discussion of the biochemistry of reactive oxygen and nitrogen-derived free radicals, their roles in cell injury, and their physiologic functions as signaling molecules.]*

CAPÍTULO

2 Inflamação e Reparo

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

VISÃO GERAL DA INFLAMAÇÃO E REPARAÇÃO TECIDUAL

A sobrevivência de todos os organismos requer a eliminação de invasores estranhos, como agentes infecciosos e tecidos lesados. Essas funções são mediadas por uma resposta complexa do hospedeiro chamada *inflamação. A inflamação é uma resposta protetora que envolve células do hospedeiro, vasos sanguíneos, proteínas e outros mediadores e destinada a eliminar a causa inicial da lesão celular, bem como as células e tecidos necróticos que resultam da lesão original e iniciar o processo de reparo.* A inflamação realiza sua função protetora diluindo, destruindo ou neutralizando os agentes nocivos (p. ex., micróbios e toxinas). Ela movimenta os eventos que curam e reparam os sítios de lesão. Sem inflamação, as infecções prosseguiriam sem controle e as feridas jamais cicatrizariam. No contexto das infecções, a inflamação é parte de uma resposta protetora mais ampla, à qual os imunologistas se referem como imunidade inata (Capítulo 4).

Embora a inflamação auxilie na remoção das infecções e outros estímulos nocivos e inicie o reparo, a reação inflamatória e o processo subsequente de reparo podem, contudo, causar danos consideráveis. Os componentes da reação inflamatória que destroem e eliminam os micróbios e tecidos mortos também são capazes de lesar os tecidos normais. Por isso, a lesão pode coexistir com as reações inflamatórias benéficas e inteiramente normais, e o dano pode se tornar característica importante se a reação for muito forte (p. ex., quando a infecção é acentuada), prolongada (p. ex., quando o agente causador resiste à erradicação) ou inapropriada (p. ex., quando ela é direcionada contra antígenos próprios nas doenças autoimunes ou contra antígenos ambientais geralmente inofensivos nos distúrbios alérgicos). Algumas das muitas doenças humanas que causam sofrimento físico são distúrbios que resultam de inflamação crônica inapropriada. O processo de inflamação é fundamental para virtualmente toda a medicina clínica.

Normalmente, as moléculas e as células de defesa do hospedeiro, incluindo leucócitos e proteínas plasmáticas, circulam no sangue, e o objetivo da reação inflamatória é trazê-las para o local da infecção ou da lesão tecidual. Além disso, as células residentes das paredes vasculares e as células e proteínas da matriz extracelular (MEC) também estão envolvidas na inflamação e no reparo (Fig. 2-1). Antes de descrevermos o processo de inflamação com detalhes, destacaremos algumas características básicas.

A inflamação pode ser aguda ou crônica (Tabela 2-1). A inflamação aguda é de início rápido e de curta duração, com duração de

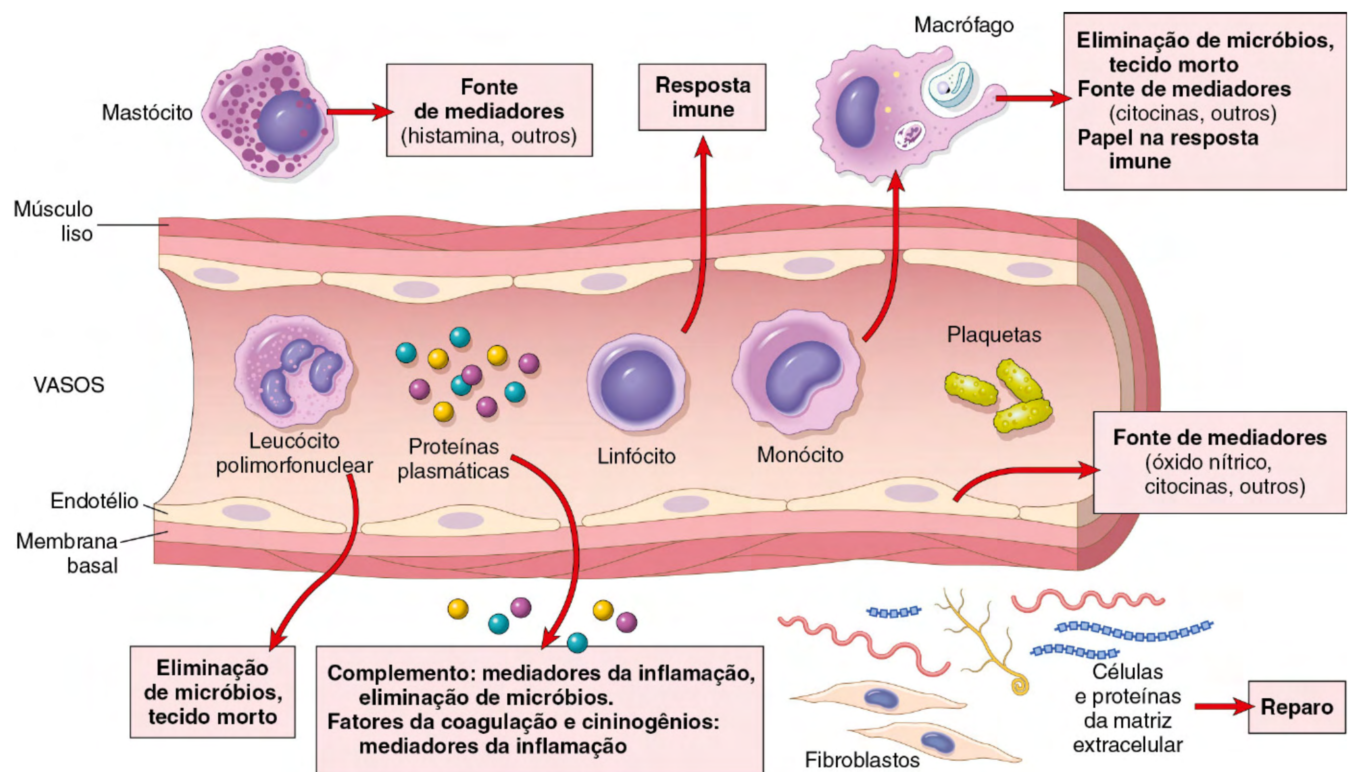


Figura 2-1 Componentes das respostas inflamatórias, aguda e crônica, e suas principais funções. Os papéis dessas células e moléculas na inflamação são descritos neste capítulo.

poucos minutos a poucos dias, e caracteriza-se pela exsudação de líquido e proteínas plasmáticas, e acúmulo de leucócitos, predominantemente neutrófilos. A inflamação crônica pode ser mais insidiosa, é de duração mais longa (dias a anos) e caracterizada pelo influxo de linfócitos e macrófagos com proliferação vascular associada e fibrose (cicatrização). Entretanto, como veremos mais adiante, essas duas formas básicas de inflamação podem se sobrepor, e muitas variáveis modificam seu curso e aspecto histológico.

A inflamação é induzida por mediadores químicos produzidos pelas células do hospedeiro em resposta a um estímulo nocivo. Quando um micróbio penetra no tecido ou o tecido é lesado, a presença de infecção ou lesão é percebida por células residentes, principalmente macrófagos, mas também por células dendríticas, mastócitos e outros tipos celulares. Essas células secretam moléculas (citocinas e outros mediadores) que induzem e regulam a resposta inflamatória. Os mediadores inflamatórios também são produzidos a partir das proteínas plasmáticas que reagem com os micróbios ou com os tecidos lesados. Alguns desses mediadores agem nos pequenos vasos sanguíneos nas vizinhanças e promovem a saída do plasma e o recrutamento dos leucócitos circulantes para o local onde o agente lesivo está localizado. Os leucócitos recrutados são ativados e tentam remover o agente lesivo, por fagocitose. Um efeito colateral lamentável da ativação dos leucócitos pode ser a lesão a tecidos normais do hospedeiro.

As manifestações externas da inflamação, chamadas de sinais cardinais, são: calor (aquecimento), rubor (vermelhidão), tumor (inchaço), dor (dolor) e perda de função (functio laesa). Os quatro primeiros sinais foram descritos há mais de 2.000 anos por um enciclopedista romano, Celsus, que escreveu o famoso texto *De medicina.* No século XIX, o quinto sinal foi adicionado por Rudolf Virchow, conhecido como "pai da patologia moderna". Essas manifestações da inflamação são consequência das alterações vasculares e do recrutamento e ativação dos leucócitos, como será evidente a partir da discussão que se segue.

A inflamação é normalmente controlada e autolimitada. As células e mediadores são ativados apenas em resposta à lesão e, como têm vida curta, são degradados ou tornam-se inativos quando o agente agressor é eliminado. Além disso, vários mecanismos anti-inflamatórios são ativados. Se o agente nocivo não for rapidamente eliminado, o resultado pode ser a inflamação crônica, que pode ter sérias consequências patológicas.

Tabela 2-1 Características da Inflamação Aguda e Crônica

Característica	Aguda	Crônica
Início	Rápido: minutos ou horas	Lenta: dias
Infiltrado celular	Principalmente neutrófilos	Monócitos/macrófagos e linfócitos
Lesão tecidual, fibrose	Geralmente leve e autolimitada	Frequentemente acentuada e progressiva
Sinais locais e sistêmicos	Proeminentes	Menos proeminentes; podem ser sutis

RESUMO

Características Gerais da Inflamação

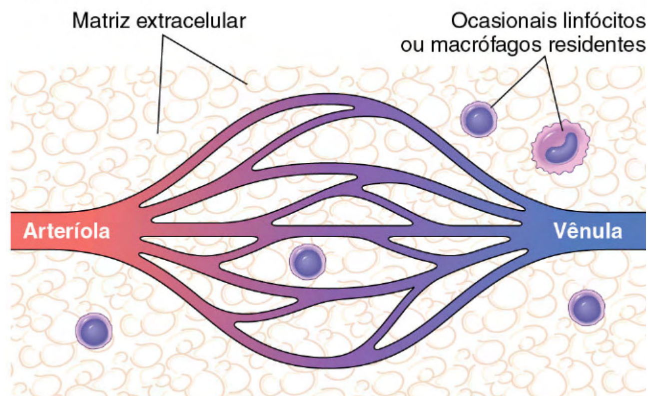
- A inflamação é uma resposta protetora do hospedeiro a invasores estranhos e tecidos necróticos, porém ela mesma pode causar lesão tecidual.
- Os principais componentes da inflamação são a reação vascular e a resposta celular; ambas são ativadas por mediadores derivados das proteínas plasmáticas e de várias células.
- As etapas da resposta inflamatória podem ser lembradas como os cinco erres: (1) reconhecimento do agente lesivo, (2) recrutamento dos leucócitos, (3) remoção do agente, (4) regulação (controle) da resposta e (5) resolução (reparo).
- O resultado da inflamação aguda é a eliminação do estímulo nocivo, seguida do declínio da reação e o reparo do tecido lesado ou lesão persistente que resulta em inflamação crônica.

INFLAMAÇÃO AGUDA

A inflamação aguda é uma resposta rápida que leva leucócitos e proteínas plasmáticas para os locais da lesão. Uma vez lá, os leucócitos removem os invasores e iniciam o processo de digerir e se livrar dos tecidos necróticos.

A inflamação aguda possui dois componentes principais (Fig. 2-2):

- *Alterações vasculares*: alterações do calibre vascular que resultam em aumento do fluxo sanguíneo (*vasodilatação*) e alterações nas paredes vasculares que permitem que as proteínas plasmáticas deixem a circulação (*aumento da permeabilidade vascular*). Além disso, as células endoteliais são ativadas, resultando no aumento de adesão dos leucócitos e sua migração através das paredes dos vasos.
- *Eventos celulares*: emigração dos leucócitos da microcirculação e seu acúmulo no foco da lesão (recrutamento e ativação celular), tornando-os aptos para eliminar o agente agressor. Os principais leucócitos na inflamação aguda são os neutrófilos (leucócitos polimorfonucleares).



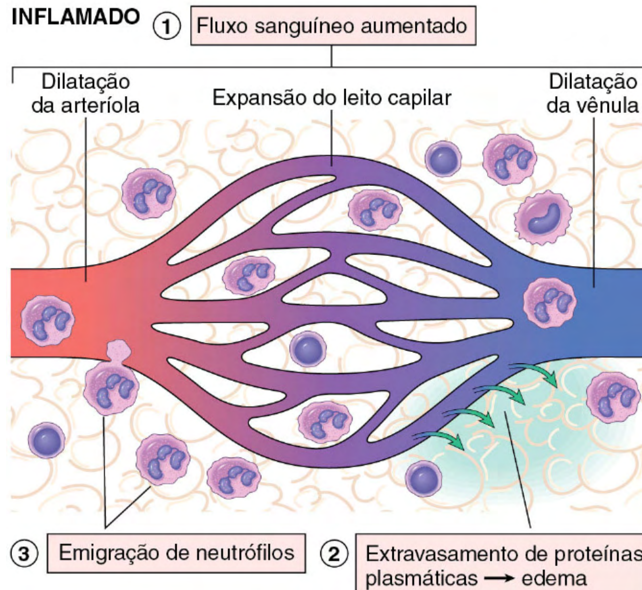


Figura 2-2 Reações celulares e vasculares da inflamação aguda. As principais manifestações locais da inflamação aguda comparadas ao normal são (*1*) dilatação vascular e aumento do fluxo sanguíneo (causando eritema e calor), (*2*) extravasamento e deposição de líquido e proteínas plasmáticas (edema) e (*3*) emigração e acúmulo dos leucócitos (principalmente neutrófilos) no local da lesão.

Estímulos para a Inflamação Aguda

As reações inflamatórias agudas podem ser iniciadas por vários estímulos:

- *Infecções* (por bactérias, vírus, fungos e parasitas) estão entre as causas clinicamente importantes mais comuns da inflamação.
- *Trauma* (corte e penetração) e vários agentes químicos e físicos (lesão térmica, p. ex., queimaduras ou frio profundo; irradiação; toxicidade de algumas substâncias químicas ambientais) lesam as células do hospedeiro e induzem as reações inflamatórias.
- *Necrose tecidual* (de qualquer causa) incluindo isquemia (como no infarto do miocárdio) e lesão química ou física.
- *Corpos estranhos* (farpas, poeira, suturas e depósitos de cristais).
- *Reações imunológicas* (também chamadas de *reações de hipersensibilidade*) contra substâncias ambientais ou contra os próprios tecidos. Como esses estímulos para as respostas inflamatórias não podem ser eliminados ou evitados, as reações tendem a ser persistentes, frequentemente apresentando características de inflamação crônica. O nome "doença inflamatória imunomediada" é usado algumas vezes para se referir a esse grupo de distúrbios.

Embora cada um desses estímulos possa induzir reações com características distintas, todas as reações inflamatórias possuem as mesmas características básicas.

Nesta seção, descreveremos primeiro como os estímulos são reconhecidos pelo hospedeiro e depois as reações típicas da inflamação aguda e suas características morfológicas e, finalmente, os mediadores químicos responsáveis por essas reações.

Reconhecimento de Micróbios, Células Necróticas e Substâncias Estranhas

Uma questão fundamental relacionada à ativação da resposta do hospedeiro é de que modo as células reconhecem a presença de agentes potencialmente prejudiciais, como micróbios. Foi postulado que micróbios e células mortas iniciam alguns "sinais de perigo" que os distinguem de tecidos normais, mobilizando, assim, a resposta do hospedeiro. Atualmente está estabelecido que os *fagócitos, células dendríticas (presentes nos tecidos conjuntivos dos órgãos que capturam microrganismos e iniciam resposta a eles) e muitas outras células, como células epiteliais, expressam receptores designados a sentir a presença de patógenos infecciosos e substâncias liberadas das células mortas.* Esses receptores são chamados de "receptores-padrão de reconhecimento" por reconhecerem estruturas (isto é, padrões moleculares) que são comuns a muitos microrganismos ou células mortas. As duas mais importantes famílias desses receptores são:

- *Receptores do tipo Toll (TLRs)* são sensores para microrganismos assim chamados pelo membro de localização *Toll*, descoberto em *Drosophila*. Existem 10 TLRs em mamíferos que reconhecem produtos bacterianos (como endotoxina e DNA bacteriano) e outros patógenos (Fig. 2-3, A). Os TLRs estão localizados nas membranas plasmáticas e nos endossomos, e são capazes de detectar microrganismos extra e intracelulares. Eles são complementados por moléculas de membrana e citoplasmáticas, de várias outras famílias, que também reconhecem produtos bacterianos. Os TLRs e outros receptores reconhecem produtos de diferentes microrganismos, promovendo defesa contra essencialmente todas as classes de patógenos infecciosos. O reconhecimento por esses receptores ativa fatores de transcrição que estimulam a produção de uma série de proteínas de membrana e secretadas. Essas proteínas incluem mediadores da inflamação, citocinas antivirais (interferons) e proteínas que promovem ativação dos linfócitos e respostas imunológicas mais potentes. Retornaremos aos TRLs no Capítulo 4, quando discutiremos a defesa inicial contra agentes infecciosos, chamada imunidade inata.
- O *inflamossomo* é um complexo citoplasmático multiproteico que reconhece produtos das células mortas, como ácido úrico e ATP extracelular, bem como cristais e alguns produtos microbianos. A ativação do inflamossomo resulta na ativação de uma enzima chamada caspase 1, que cliva as formas

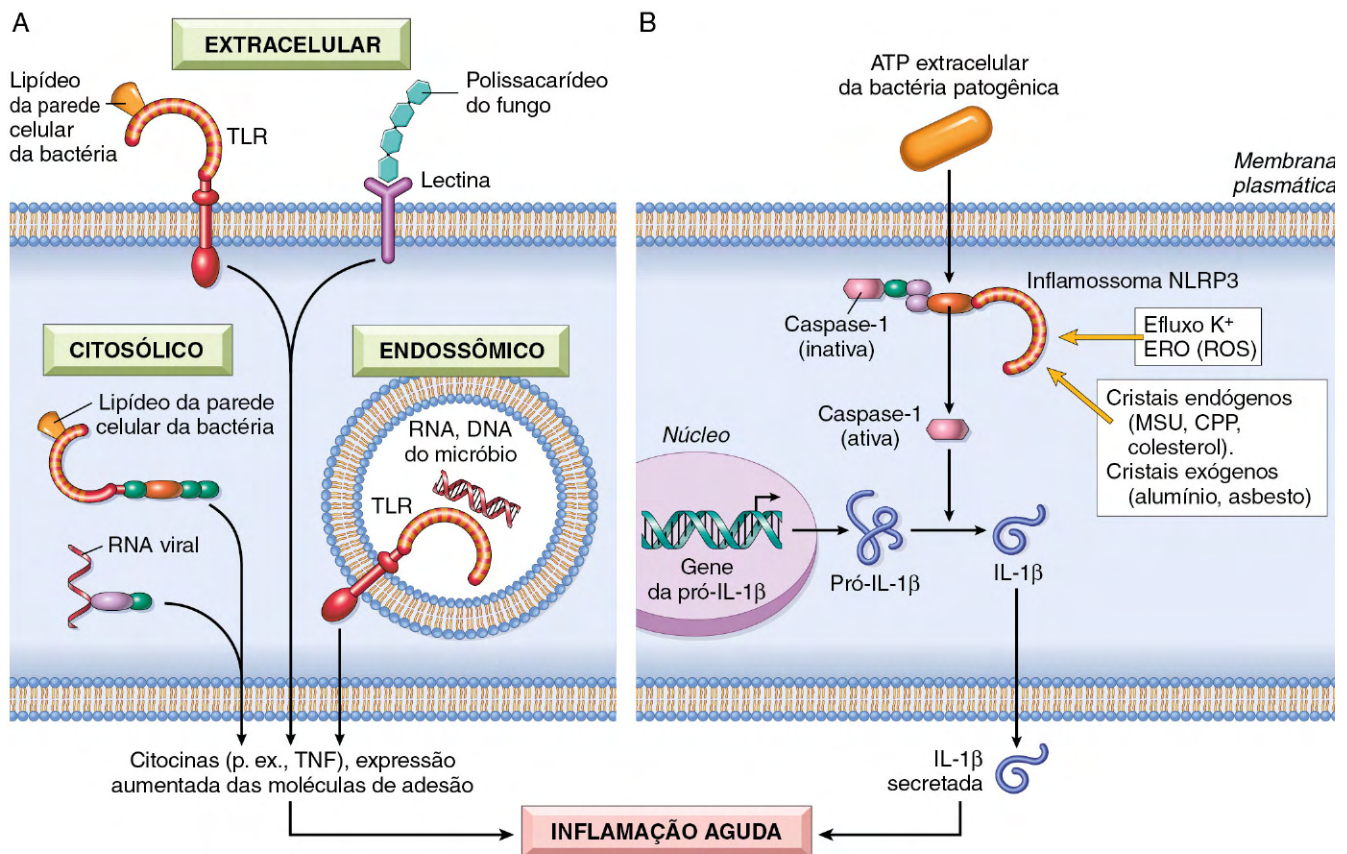


Figura 2-3 Sensores de micróbios e células mortas: os fagócitos, células dendríticas e muitos tipos de células epiteliais expressam classes diferentes de receptores que percebem a presença de micróbios e células mortas. **A, Receptores do tipo Toll** (TLRs) localizados na membrana plasmática e na membrana dos endossomas e outros receptores de membrana plasmática e citoplasmáticos (membros de outras famílias que não TLRs) reconhecem os produtos de diferentes classes de micróbios. As proteínas produzidas por ativação do TLR possuem numerosas funções; apenas o seu papel na inflamação é mostrado. **B,** O **inflamossoma** é um complexo de proteína que reconhece produtos de células mortas e alguns micróbios e induz a secreção de interleucina 1(IL-1) biologicamente ativa. O inflamossoma consiste em um sensor proteico (uma proteína rica em leucina, chamada NRLP3), um adaptador e a enzima caspase-1, que é convertida da forma inativa para ativa. (Note que o inflamossoma é diferente dos fagolisossomas, que também estão presentes no citoplasma, mas são vesículas que possuem diferentes funções na inflamação, como discutido adiante no capítulo.) CPP, pirofosfato de cálcio; MSU, urato monossódio.

precursoras da citocina inflamatória interleucina 1β(IL-1β) em sua forma biologicamente ativa (Fig. 2-3, B). Como discutido adiante, a IL-1 é um importante mediador no recrutamento de leucócitos na resposta inflamatória aguda, onde os leucócitos fagocitam e destroem as células mortas. A gota (doença articular) é causada pela deposição de cristais de urato, os quais são ingeridos por fagócitos e ativam o inflamossomo, resultando na produção de IL-1 e inflamação aguda. Os antagonistas da IL-1 constituem um tratamento eficaz nos casos de gota resistentes à terapia anti-inflamatória convencional. Estudos recentes mostraram que cristais de colesterol e ácidos graxos livres também ativam o inflamossomo, sugerindo que a IL-1 exerce um papel nas doenças comuns, como a aterosclerose (associada ao depósito de cristais de colesterol nas paredes vasculares) e obesidade associada a diabetes tipo 2. Esses achados permitem a possibilidade de tratamento dessas doenças bloqueando-se a IL-1.

As funções desses sensores estão referidas por todo o capítulo. Prosseguiremos com a discussão das principais reações da inflamação aguda.

Alterações Vasculares

As principais reações vasculares da inflamação aguda são o aumento do fluxo sanguíneo resultante da vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular, ambos destinados a trazer células sanguíneas e proteínas para os sítios de infecção ou lesão. Enquanto o encontro inicial de um estímulo nocivo, como um microrganismo, é com os macrófagos e outras células do tecido conjuntivo, as reações vasculares induzidas por essas interações logo se seguem e dominam a fase inicial da resposta.

Alterações no Fluxo e Calibre Vasculares

As alterações nos vasos sanguíneos iniciam-se rapidamente após lesão ou infecção, mas desenvolvem-se em velocidades variáveis, dependendo da natureza e gravidade do estímulo inflamatório original.

- Após vasoconstrição transitória (que dura apenas segundos), ocorre vasodilatação das arteríolas, resultando em aumento do fluxo sanguíneo e abertura dos leitos capilares (Fig. 2-2). Essa expansão vascular é a causa da vermelhidão (*eritema*) e calor observados, caracteristicamente, na inflamação aguda e mencionados anteriormente como dois sinais cardinais da inflamação.
- Como a microcirculação torna-se mais permeável, o líquido rico em proteínas extravasa para dentro dos tecidos extravasculares. A perda de líquido faz com que as hemácias fiquem mais concentradas, aumentando, assim, a viscosidade do sangue e diminuindo a velocidade da circulação. Essas alterações são refletidas, microscopicamente, pela presença de numerosos pequenos vasos dilatados, repletos de hemácias, um processo chamado *estase*.
- Quando a estase se desenvolve, os leucócitos (principalmente os neutrófilos) começam a se acumular ao longo da superfície endotelial vascular, um processo chamado *marginação*. Essa é a primeira etapa da jornada dos leucócitos através da parede vascular para dentro do tecido intersticial (descrita adiante).

Aumento da Permeabilidade Vascular

O aumento da permeabilidade vascular leva à saída de líquido rico em proteínas e células sanguíneas para os tecidos extravasculares (Fig. 2-4). Isso provoca aumento da pressão osmótica do líquido intersticial, levando a maior efluxo de água do sangue

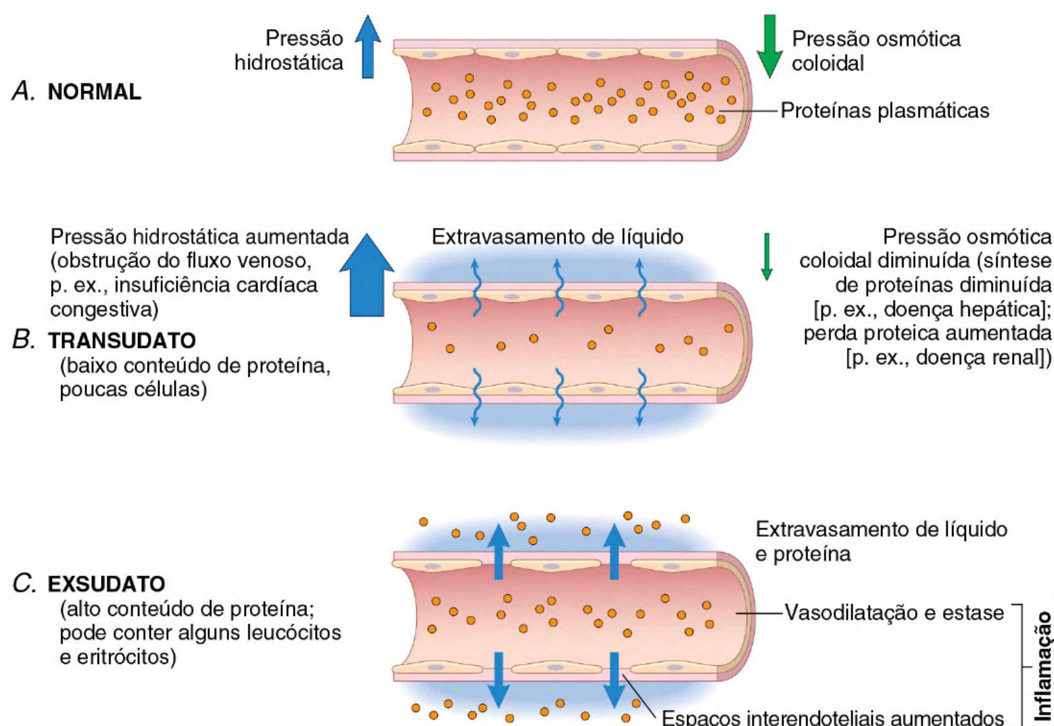


Figura 2-4 Formação de exsudatos e transudatos. *A*, A pressão hidrostática normal (*setas azuis*) é cerca de 32 mmHg na extremidade arterial de um leito capilar e de 1 2mmHg na extremidade venosa; a pressão osmótica coloidal média dos tecidos é de aproximadamente 25 mmHg (*setas verdes*), que é igual à pressão capilar média. Por esse motivo, o fluxo final de líquido que atravessa o leito vascular é quase zero. *B*, Um transudato é formado quando o fluido extravasa devido ao aumento da pressão hidrostática ou diminuição da pressão osmótica. *C*, Um exsudato é formado na inflamação devido ao aumento da permeabilidade vascular como consequência do aumento dos espaços interendoteliais.

para os tecidos. O acúmulo de líquido rico em proteínas resultante é chamado *exsudato*. Os exsudatos devem ser distinguidos dos *transudatos*, que são acúmulos de líquido intersticial, causados pelo aumento da pressão hidrostática, geralmente como consequência da redução do retorno venoso. Os transudatos contêm baixas concentrações de proteína e pouca ou nenhuma célula sanguínea. O acúmulo de líquido nos espaços extravasculares é chamado de *edema*; o líquido pode ser transudato ou exsudato. Os exsudatos são típicos da inflamação, ao passo que os transudatos se acumulam em várias condições não inflamatórias, mencionadas na Figura 2-4 e descritas em mais detalhes no Capítulo 3.

Vários mecanismos podem contribuir para o aumento da permeabilidade vascular nas reações inflamatórias agudas:

- *Contração da célula endotelial, formando lacunas intercelulares nas vênulas pós-capilares,* é a causa mais comum do aumento da permeabilidade vascular. A contração da célula endotelial ocorre rapidamente após a ligação da histamina, bradicinina, leucotrienos e muitos outros mediadores químicos aos receptores específicos e geralmente é de curta duração (15-30 minutos). Uma retração mais lenta e prolongada das células endoteliais, resultante de alterações do citoesqueleto, pode ser induzida por citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina 1 (IL-1). Essa reação pode se desenvolver em 4-6 horas após o estímulo inicial e perdurar por 24 horas ou mais.
- *Lesão endotelial* resultando em extravasamento vascular, causando necrose e desprendimento da célula endotelial. A lesão direta às células endoteliais é vista geralmente após lesões graves (p. ex., queimaduras e algumas infecções). Na maioria dos casos, o extravasamento começa imediatamente após a lesão e persiste por várias horas (ou dias) até que os vasos danificados sejam trombosados ou reparados. Dependendo do local da lesão, todas as vênulas, capilares e arteríolas podem ser afetados. A lesão direta às células endoteliais pode induzir também o *extravasamento prolongado tardio* que começa após um retardo de 2-12 horas, que dura várias horas ou mesmo dias, e envolve vênulas e capilares. Os exemplos incluem lesão térmica leve a moderada, certas toxinas bacterianas e radiação X ou ultravioleta (isto é, queimadura solar que aparece ao anoitecer, após um dia no sol). As células endoteliais também podem ser lesadas como consequência do acúmulo de leucócitos ao longo da parede do vaso. Os leucócitos ativados liberam muitos mediadores tóxicos, discutidos adiante, que podem causar lesão ou desprendimento endotelial.
- *Aumento da transcitose* de proteínas através de canais formados pela fusão de vesículas intracelulares aumenta a permeabilidade das vênulas, especialmente após a exposição a certos mediadores, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).
- *Extravasamento de novos vasos sanguíneos*. Como descrito adiante, o reparo do tecido envolve a formação de novos vasos (*angiogênese*). Esses brotamentos vasculares permanecem permeáveis até que as células endoteliais em proliferação se diferenciem suficientemente para formar junções intercelulares. As novas células endoteliais expressam aumento de receptores para mediadores vasoativos, e alguns dos fatores que induzem a angiogênese diretamente (p. ex., VEGF) induzem diretamente o aumento da permeabilidade vascular.

Embora esses mecanismos de permeabilidade vascular sejam separáveis, todos podem participar da resposta a um estímulo em particular. Por exemplo, em uma queimadura térmica, o extravasamento resulta da contração endotelial mediada quimicamente, bem como da lesão endotelial direta e mediada por leucócito.

Respostas dos Vasos Linfáticos

Além dos vasos sanguíneos, os vasos linfáticos participam também da resposta inflamatória. Na inflamação, o fluxo da linfa é aumentado e auxilia a drenagem do fluido do edema, dos leucócitos e restos celulares do espaço extravascular. Nas reações inflamatórias mais severas, especialmente aos micróbios, os linfáticos podem transportar o agente lesivo, contribuindo para sua disseminação. Os vasos linfáticos podem tornar-se inflamados secundariamente (*linfangite*), bem como os linfonodos de drenagem (*linfadenite*). Os linfonodos inflamados estão frequentemente aumentados devido à hiperplasia dos folículos linfoides e ao aumento do número de linfócitos e células fagocíticas que revestem os seios dos linfonodos. Essa constelação de alterações patológicas é chamada de linfadenite reativa ou inflamatória (Capítulo 11). Para os clínicos, a presença de estrias vermelhas, vizinhas a uma ferida na pele, constitui um sinal de infecção na ferida. Essa estriação segue o curso dos canais linfáticos e é diagnóstica para linfangite; esta pode ser acompanhada por aumento doloroso dos linfonodos, indicando linfadenite.

RESUMO

Reações Vasculares na Inflamação Aguda

- A vasodilatação é induzida por mediadores químicos como a histamina (descrita mais adiante) e é a causa de eritema e estase do fluxo sanguíneo.
- O aumento da permeabilidade vascular é induzido pela histamina, cininas e outros mediadores que produzem aberturas entre as células endoteliais; por lesão endotelial direta ou induzida por leucócito e pelo aumento da passagem de líquidos através do endotélio; o aumento da permeabilidade vascular permite a entrada de leucócitos e proteínas plasmáticas nos locais da infecção ou da lesão do tecido; o líquido que extravasa dos vasos sanguíneos resulta em edema.

Eventos Celulares: Recrutamento e Ativação dos Leucócitos

Como mencionado inicialmente, uma importante função da resposta inflamatória é transportar os leucócitos ao local da lesão e ativá-los. Os leucócitos ingerem agentes ofensivos, destroem bactérias e outros micróbios, e eliminam os tecidos necróticos e substâncias estranhas. O preço pago pelo potencial defensivo dos leucócitos é que, uma vez ativados, podem induzir lesão tecidual e prolongar a inflamação, já que os produtos dos leucócitos que destroem micróbios podem também lesar os tecidos normais do hospedeiro. Os mecanismos de defesa do hospedeiro incluem vigilância e equilíbrio que assegurem que os leucócitos sejam recrutados e ativados apenas quando necessário (isto é, em resposta a invasores estranhos e tecidos mortos). De fato, a ativação sistêmica de leucócitos pode ter consequências graves, como no choque séptico (Capítulo 3).

Recrutamento dos Leucócitos

Normalmente, os leucócitos fluem rapidamente no sangue e, na inflamação, eles têm de ser parados e levados ao agente agressor ou ao local da lesão tecidual, sítios tipicamente extravasculares. A sequência de eventos no recrutamento dos leucócitos da luz vascular para o espaço extravascular consiste em (1) marginação e rolagem ao longo da parede do vaso; (2) aderência firme ao endotélio; (3) transmigração entre as células endoteliais e (4) migração para os tecidos intersticiais, em direção a um estímulo quimiotático (Fig. 2-5). A rolagem, a aderência e a transmigração são mediadas pela interação das moléculas de adesão nas superfícies dos leucócitos e do endotélio. Os mediadores químicos — e certas citocinas quimioatraentes — afetam esses processos, modulando a expressão ou a avidez das moléculas de adesão e estimulando a movimentação direcional dos leucócitos.

Marginação e Rolamento. Como o sangue flui dos capilares para as vênulas pós-capilares, as células circulantes são deslizadas pelo fluxo laminar contra a parede do vaso. Além disso, os eritrócitos menores tendem a se mover mais rápido do que os grandes leucócitos. Como consequência, os leucócitos são empurrados para fora da coluna axial, possibilitando uma oportunidade melhor de interagir com as células endoteliais de revestimento, especialmente quando ocorre a estase. Esse processo de acúmulo de leucócitos na periferia dos vasos é chamado de *marginação*. Se as células endoteliais são ativadas por citocinas e outros mediadores produzidos localmente, elas expressam moléculas de adesão às quais os leucócitos aderem firmemente. Subsequentemente, os leucócitos destacam-se e rolam na superfície endotelial, aderindo transitoriamente, em um processo chamado de *rolamento*.

As adesões rápidas e transitórias envolvidas na rolagem são mediadas pelas moléculas de adesão da família das *selectinas* (Tabela 2-2). As selectinas são receptores expressos nos leucócitos e no endotélio contendo um domínio extracelular que se liga a açúcares (daí a parte lectina do nome). Os três membros dessa família são a E-selectina (também chamada CD62E), expressa nas células endoteliais; a P-selectina (CD62P), presente no endotélio e nas plaquetas; e a L-selectina (CD62L), na superfície da maioria dos leucócitos. As selectinas ligam-se a oligossacarídeos (p. ex., sialil-Lewis X nos leucócitos) que estão ligados às glicoproteínas semelhantes à mucina, em várias células. Normalmente, as selectinas endoteliais são expressas em níveis baixos ou não estão presentes em todas as células normais. Elas são hiper-reguladas após estimulação por citocinas e outros mediadores específicos. Portanto, a ligação dos leucócitos é grandemente restrita ao endotélio, nos locais da infecção ou da lesão (onde os mediadores são produzidos). Por exemplo, em células endoteliais não ativadas, a P-selectina é encontrada primariamente nos corpúsculos intracelulares de Weibel-Palade; entretanto, dentro de minutos de exposição a mediadores como histamina ou trombina, a P-selectina é distribuída à superfície celular, onde facilita a ligação do leucócito. De modo semelhante, a E-selectina e o ligante para L-selectina, não expressos em endotélio normal, são induzidos após estimulação por mediadores inflamatórios como IL-1 e TNF.

Adesão. Os leucócitos em rolagem são capazes de sentir as mudanças no endotélio que iniciam a próxima etapa na reação dos leucócitos, que é uma firma *adesão* às superfícies endoteliais. Essa adesão é mediada pelas *integrinas* expressas nas superfícies celulares dos leucócitos e que interagem com seus ligantes nas células endoteliais (Fig. 2-5 e Tabela 2-2).

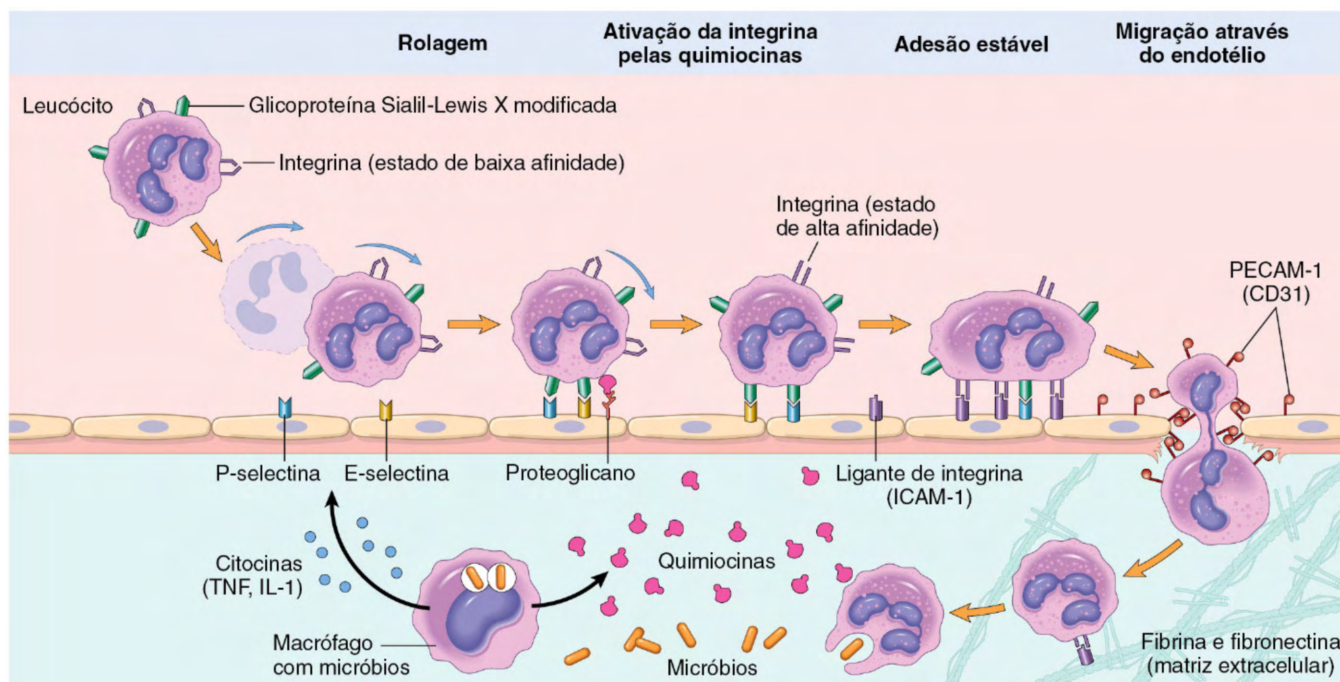


Figura 2-5 Mecanismos de migração dos leucócitos através dos vasos sanguíneos. Primeiro, os leucócitos (os neutrófilos são mostrados aqui) rolam, depois se tornam ativados e aderem ao endotélio, então transmigram através do endotélio, penetrando na membrana basal e migrando em direção aos quimioatraentes liberados da fonte da lesão. Diferentes moléculas têm papéis predominantes nas diferentes etapas desse processo — selectinas no rolamento, quimiocinas (normalmente ligadas aos proteoglicanos) na ativação dos neutrófilos para aumentar a avidez das integrinas; integrinas em firme adesão; e CD31 (PECAM-1) na transmigração. ICAM-1, molécula 1 de adesão intercelular; IL-1, interleucina 1; PECAM-1, molécula 1 de adesão celular endotelial à plaqueta; TNF, fator de necrose tumoral.

Tabela 2-2 Moléculas de Adesão Leucócito-Endotélio

Molécula Endotelial	Molécula do Leucócito	Papel Principal
Selectinas e Ligantes de Selectinas		
P-selectina	Proteínas Sialil-Lewis X modificadas	Rolamento
E-selectina	Proteínas Sialil-Lewis X modificadas	Rolamento e adesão
GlyCam-1, CD34	L-selectina*	Rolamento (neutrófilos, monócitos)
Integrinas e Ligantes de Integrinas		
ICAM-1 (família das imunoglobulinas)	Integrinas CD11/CD18 (LFA-1, Mac-1)	Adesão firme, parada, transmigração (neutrófilos, monócitos, linfócitos)
VCAM-1 (família das imunoglobulinas)	Integrina VLA-4	Adesão
Outras		
CD31	CD31(interação homotípica)	Transmigração dos leucócitos através do endotélio

*A L-selectina está também envolvida na ligação dos linfócitos circulantes às vênulas de endotélio alto nos linfonodos e nos tecidos linfoides das mucosas e subsequente endereçamento (*homing*) para esses tecidos.
ICAM-1, molécula 1 de adesão intercelular; LFA-1, antígeno associado à função leucocitária; MAC-1, antígeno macrófago 1; VCAM-1, molécula 1 de adesão às células vasculares; VLA-4, antígeno 4 muito tardio.

As integrinas são glicoproteínas heterodiméricas transmembrana que medeiam a adesão dos leucócitos ao endotélio e a várias células da matriz extracelular. As integrinas são expressas, normalmente, nas membranas plasmáticas dos leucócitos, em estado de baixa afinidade, e não aderem a seus ligantes apropriados até que os leucócitos sejam ativados pelas quimiocinas.

As quimiocinas são quimioatraentes secretados por várias células nos locais de inflamação e estão expressas na superfície do endotélio (as citocinas são descritas mais adiante). Quando os leucócitos aderentes encontram as quimiocinas, as células são ativadas e suas integrinas sofrem mudanças conformacionais, agrupam-se e convertem-se a um estado de alta afinidade. Ao mesmo tempo, outras citocinas, notavelmente o TNF e a IL-1 (secretadas também nos locais da lesão e infecção), ativam as células endoteliais para aumentar sua expressão de ligantes para integrinas. Esses ligantes incluem a ICAM-1 (molécula 1 de adesão intercelular), a qual se liga às integrinas LFA-1 (CD11a/CD18) e antígeno macrófago 1 (isto é, Mac-1 CD11b/CD18) e VCAM-1 (molécula 1 de adesão vascular), que se liga à integrina VLA-4 (Tabela 2-2). O engajamento de integrinas pelos seus ligantes leva sinais aos leucócitos que resultam em alterações do citoesqueleto que regulam a firme adesão ao substrato. O resultado final do aumento de afinidade das integrinas estimuladas por citocinas e o aumento de expressão dos ligantes de integrina é a adesão estável dos leucócitos às células endoteliais, nos locais da inflamação.

Transmigração. Após a aderência na superfície endotelial, os leucócitos migram pela parede do vaso, espremendo-se entre as células ao nível das junções intercelulares (embora a passagem pelo citoplasma da célula endotelial também tenha sido descrita). Esse movimento dos leucócitos, chamado de *diapedese*, ocorre principalmente nas vênulas da circulação sistêmica, observado também nos capilares da circulação pulmonar. A migração dos leucócitos é orientada pelas quimiocinas, produzidas nos tecidos extravasculares, as quais estimulam a movimentação dos leucócitos em direção a seus gradientes químicos. Além disso, a PECAM-1 (molécula de aderência plaquetária, também chamada CD31), uma molécula de adesão celular expressa em leucócitos e células endoteliais, medeia os eventos de ligação necessários para os leucócitos atravessarem o endotélio. Após a passagem pelo endotélio, os leucócitos secretam colagenases que degradam focalmente a membrana basal dos vasos, atravessando-a.

Quimiotaxia. Após o extravasamento, os leucócitos migram em direção ao local da lesão ou infecção, ao longo de um gradiente químico, processo chamado de *quimiotaxia*. Substâncias exógenas e endógenas podem atuar como fatores quimiotáticos para os leucócitos e incluem:

- Produtos bacterianos, particularmente os peptídeos com terminal *N*-formil-metionil.
- Citocinas, especialmente as pertencentes à família das *quimiocinas.*
- Componentes do sistema complemento, em particular o C5.
- Produtos da via da lipoxigenase do metabolismo do ácido araquidônico (AA), particularmente o leucotrieno B_4 (LTB_4).

Esses mediadores, que são descritos em mais detalhes adiante, são produzidos em resposta a lesões e infecções, e durante as reações imunológicas. A infiltração de leucócitos em todas essas situações resulta de ações das várias combinações dos mediadores.

As moléculas quimiotáticas se ligam a receptores específicos na superfície celular, os quais iniciam a montagem dos elementos contráteis do citoesqueleto, necessários para a movimentação. Os leucócitos se movem projetando pseudópodes que se ancoram na MEC e puxam a célula na direção da projeção. A direção desse movimento é especificada pela alta densidade de receptores de quimiocina na margem dianteira da célula. Assim, os leucócitos se movem para os sítios onde são necessários e lá são retidos.

O tipo de leucócito emigrante varia com o tempo da resposta inflamatória e com o tipo de estímulo. Na maioria das formas de inflamações agudas, *os neutrófilos predominam no infiltrado inflamatório, durante as primeiras 6-24 horas, sendo substituídos por monócitos em 24-48 horas* (Fig. 2-6). Vários fatores são responsáveis por essa abundância inicial de neutrófilos. Os neutrófilos são os leucócitos mais numerosos no sangue, respondem mais rapidamente às quimiocinas e aderem mais firmemente às moléculas de adesão que são rapidamente induzidas nas células endoteliais, como a P-selectina e a E-selectina. Além disso, após a entrada nos tecidos, os neutrófilos são de vida breve — morrem por apoptose e desaparecem dentro de 24-48 horas —, enquanto os monócitos sobrevivem mais tempo. Contudo, há exceções a esse padrão de infiltração celular. Em certas infecções, (p. ex., aquelas causadas por microrganismos *Pseudomonas*) o infiltrado celular é dominado pelo recrutamento contínuo de neutrófilos, por vários dias; nas infecções virais,

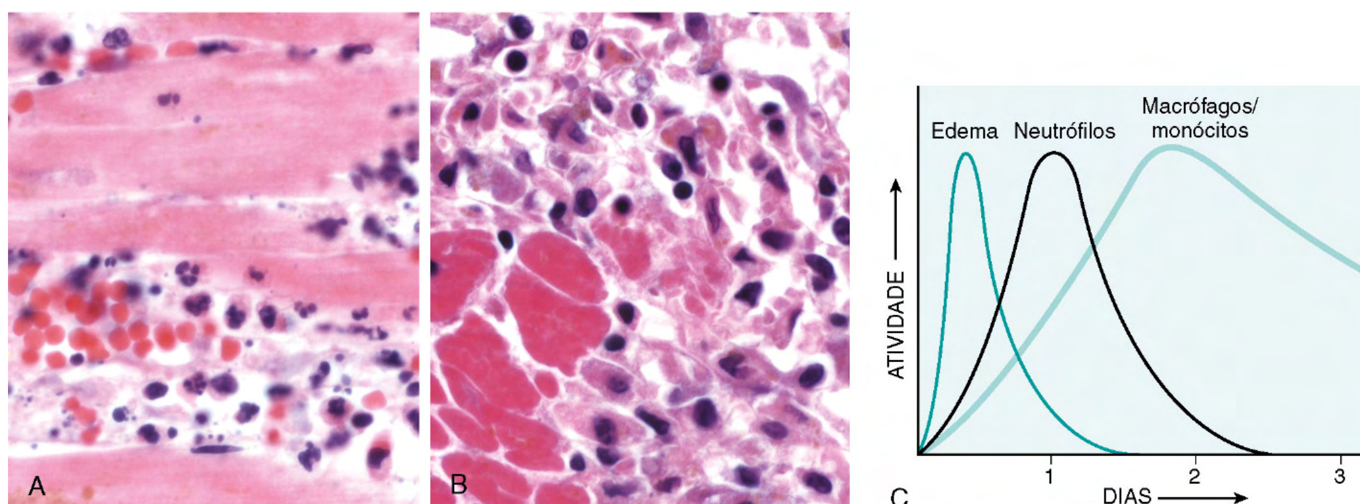


Figura 2-6 Tipos de infiltrado leucocitário nas reações inflamatórias. As fotomicrografias mostram uma reação inflamatória no miocárdio após necrose isquêmica (infarto). **A,** Infiltrado inicial (neutrofílico) e vasos sanguíneos congestos. **B,** Infiltrado celular (mononuclear) tardio. **C,** A cinética do edema e a infiltração celular são aproximações. Para simplificar, o edema é mostrado como resposta transitória aguda, embora possam ocorrer ondas secundárias de edema e infiltração de neutrófilos.

os linfócitos são as primeiras células a chegarem; em algumas reações de hipersensibilidade, os eosinófilos podem ser o principal tipo celular.

RESUMO

Recrutamento dos Leucócitos para o Local da Inflamação

- Os leucócitos são recrutados do sangue para o tecido extravascular, onde estão localizados os patógenos infecciosos ou tecidos lesados, e são ativados para executar suas funções.
- O recrutamento dos leucócitos é um processo de múltiplas etapa, consistindo em aderência transitória e rolagem no endotélio (mediadas por selectinas), aderência firme ao endotélio (mediada por integrinas) e migração por entre os espaços interendoteliais.
- Várias citocinas promovem expressão de selectinas e ligantes de integrina no endotélio (TNF, IL-1), aumentam a afinidade das integrinas por seus ligantes (quimiocinas) e promovem a migração direcional dos leucócitos (também quimiocinas); muitas dessas citocinas são produzidas pelos macrófagos do tecido e outras células que respondem aos patógenos ou tecidos lesados.
- Os neutrófilos predominam no infiltrado inflamatório inicial e são depois substituídos pelos macrófagos.

Ativação dos Leucócitos

Uma vez tendo sido recrutados para os locais da infecção ou da necrose tecidual, os leucócitos devem ser ativados para exercer suas funções. Os estímulos para a ativação incluem os microrganismos, os produtos das células necróticas e vários mediadores, descritos adiante. Os leucócitos expressam em suas superfícies diferentes classes de receptores que percebem a presença de micróbios, células mortas e substâncias estranhas. O engajamento desses receptores induz uma série de respostas nos leucócitos que são parte das suas funções normais de defesa, genericamente chamadas de *ativação leucocitária* (Fig. 2-7). A ativação leucocitária resulta em muitas funções ampliadas:

- *Fagocitose* de partículas.
- *Destruição intracelular de micróbios e células mortas fagocitados,* por substâncias produzidas nos fagossomos, incluindo espécies reativas do oxigênio e do nitrogênio e enzimas lisossômicas.
- *Liberação de substâncias que destroem micróbios extracelulares e células mortas,* em grande parte as mesmas substâncias produzidas dentro das vesículas fagocíticas. Um mecanismo recentemente descoberto pelo qual os neutrófilos destroem microrganismos extracelulares é a formação de "armadilhas" extracelulares.
- *Produção de mediadores*, incluindo as citocinas e os metabólitos do ácido araquidônico, que amplificam a reação inflamatória, por recrutamento e ativação de mais leucócitos.

Fagocitose. *A fagocitose consiste em três etapas distintas, mas inter-relacionadas (Fig. 2-8): (1) reconhecimento e fixação da partícula ao linfócito fagocítico; (2) engolfamento, com subsequente formação de um vacúolo fagocítico e (3) destruição e degradação do material ingerido.*

Os leucócitos se ligam e ingerem a maioria dos microrganismos e células mortas através de receptores de superfície específicos, os quais reconhecem os componentes dos micróbios e das células mortas ou reconhecem as proteínas do hospedeiro, chamadas *opsoninas*, que revestem os micróbios e os tornam alvos para a fagocitose (um processo conhecido como *opsonização*). As principais opsoninas são os anticorpos da classe imunoglobulina G (IgG) que se ligam às superfícies do antígeno microbiano; os produtos de degradação da proteína C3 do complemento; e as lectinas de ligação a carboidratos chamadas *colectinas*, que se ligam aos grupamentos de açúcares

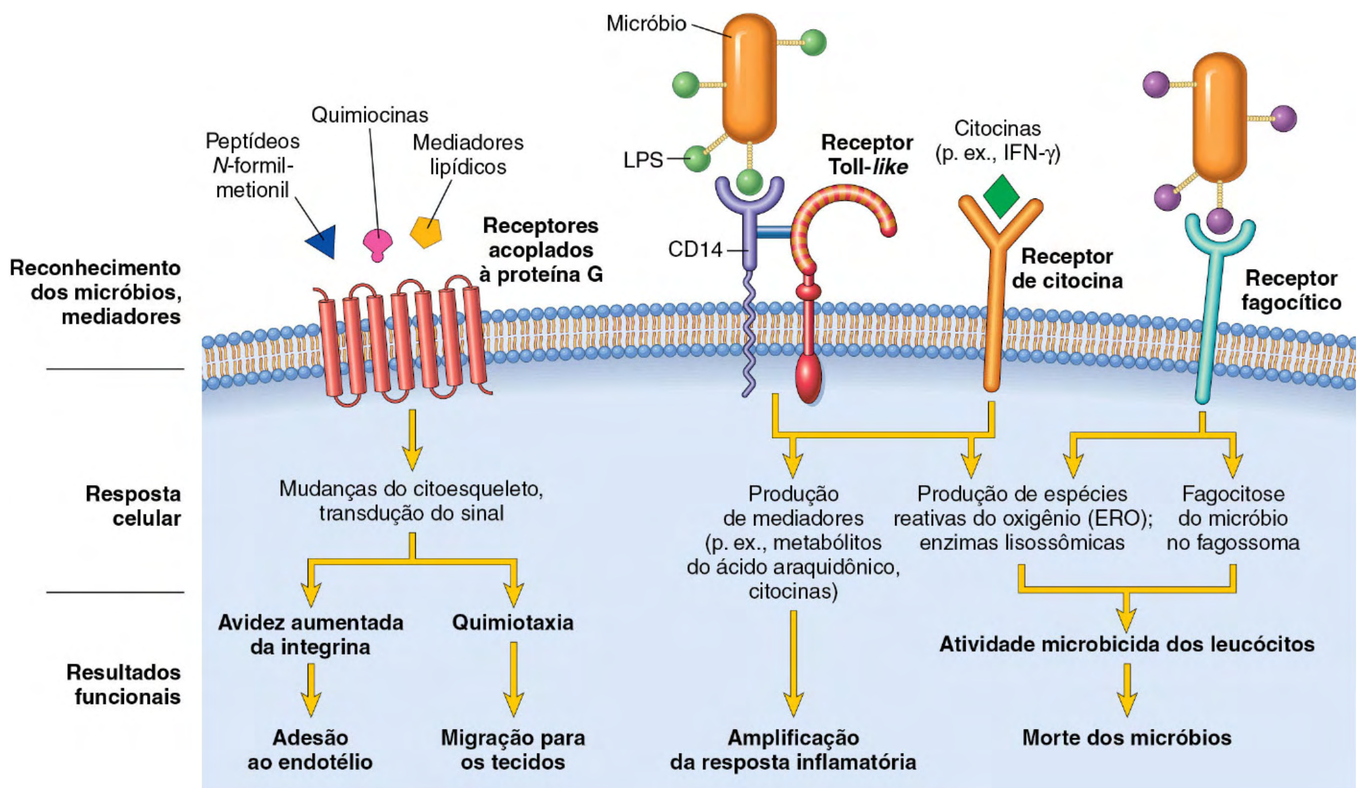


Figura 2-7 Ativação dos leucócitos. Diferentes classes de receptores de superfície dos leucócitos reconhecem diferentes estímulos. Os receptores iniciam as respostas que medeiam as funções dos leucócitos. Apenas alguns receptores estão representados (ver o texto para detalhes). Primeiro, o lipopolissacarídeo (LPS) se liga à proteína circulante de ligação ao LPS (*não mostrado*). IFN-γ, interferon γ.

da parede celular dos microrganismos. Essas opsoninas ou estão presentes no sangue, prontas para revestir os micróbios, ou são produzidas em resposta aos micróbios. Os leucócitos expressam receptores para opsoninas que facilitam a rápida fagocitose dos micróbios revestidos. Esses receptores incluem o receptor Fc para IgG (chamado Fc**γ**RI), receptores para os fragmentos 1 e 3 do complemento (CR1 e CR3) e receptores de C1q para as colectinas.

A ligação de partículas opsonizadas desencadeia o engolfamento e induz a ativação celular que aumenta a degradação dos micróbios ingeridos. No engolfamento, os pseudópodes se estendem em torno do objeto, formando um vacúolo fagocítico. Então, a membrana do vacúolo se funde com a membrana de um grânulo lisossômico, resultando em liberação do conteúdo do grânulo dentro do *fagolisossoma.*

Destruição e Degradação dos Microrganismos Fagocitados. A finalização da fagocitose de microrganismos é a destruição e a degradação das partículas ingeridas. As etapas-chave nessa reação são a produção de substâncias microbicidas dentro dos lisossomas e a fusão dos lisossomas com os fagossomas, expondo, seletivamente, as partículas ingeridas aos mecanismos destruidores dos leucócitos (Fig. 2-8). As substâncias microbicidas mais importantes são as espécies reativas do oxigênio (ERO) e as enzimas lisossômicas. A produção de ERO envolve as seguintes etapas:

- A fagocitose e o engajamento de vários receptores celulares estimula um *surto oxidativo*, também chamado de *burst respiratório*, caracterizado por súbito aumento do consumo de oxigênio, do catabolismo do glicogênio (glicogenólise), do aumento da oxidação de glicose e da produção de ERO. A geração de metabólitos do oxigênio resulta da rápida ativação de uma NADPH-oxidase de leucócito, chamada *oxidase de fagócito*, que oxida o NADPH (fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida-adenina reduzido) e, no processo, converte o oxigênio em íon superóxido ($O_2^{\bullet}$) Fig. 1-18, B, Capítulo 1).
- O superóxido é então convertido, por dismutação espontânea, em peróxido de hidrogênio ($O_2^{\bullet} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2$). Essas ERO atuam como radicais livres e destroem os micróbios; os mecanismos de ação dos radicais livres foram descritos no Capítulo 1.
- As quantidades produzidas de H_2O_2 são geralmente insuficientes para destruir a maioria das bactérias (embora a formação de superóxido e do radical hidroxila o seja). No entanto, os lisossomas dos neutrófilos (chamados de *grânulos azurófilos*) contêm a enzima mieloperoxidase (MPO), que, na presença de um haloide como o Cl^-, converte H_2O_2 em $HOCl^{\bullet}$ (radical hipocloroso). O $HOCl^{\bullet}$ é um potente oxidante e agente antimicrobiano (o NaOCl é o ingrediente ativo nos alvejantes) que destrói bactérias por halogenação ou por oxidação de proteínas e lipídios.

Felizmente, a oxidase do fagócito é ativa somente depois que sua subunidade citosólica se transloca para a membrana do fagolisossoma; portanto, os produtos finais reativos são gerados, principalmente, no interior das vesículas, não danificando o próprio fagócito. Após o surto de oxigênio, o H_2O_2 é degradado

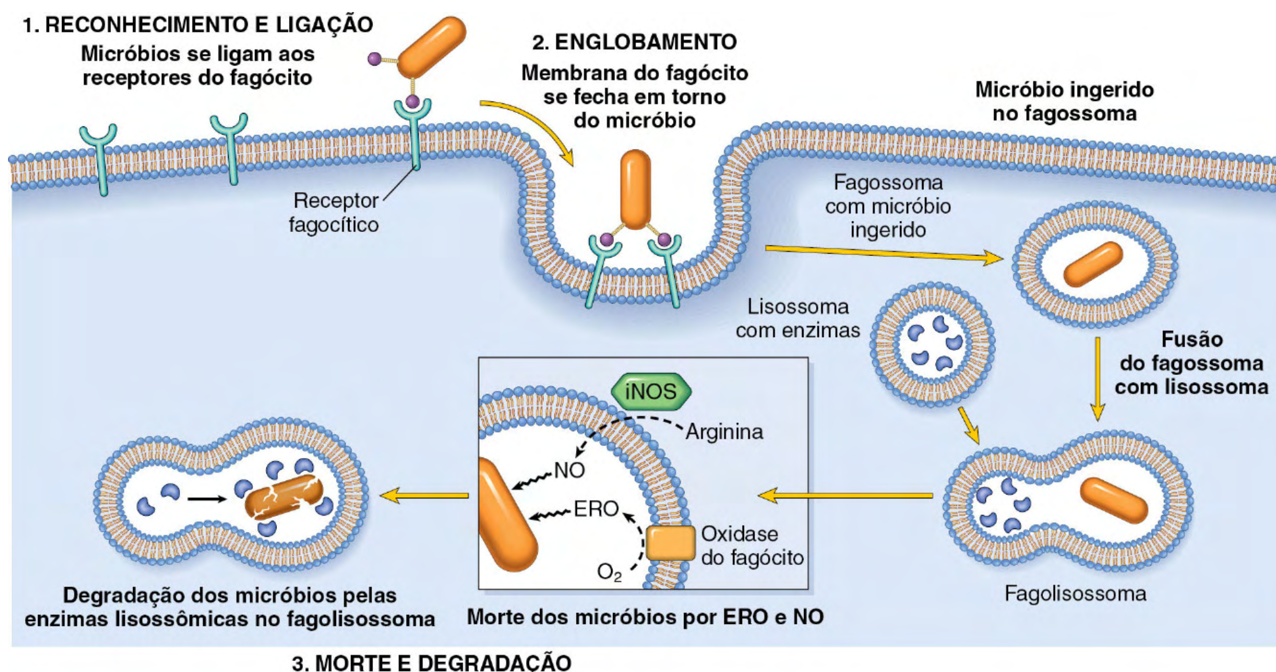


Figura 2-8 Fagocitose. A fagocitose de uma partícula (p. ex., uma bactéria) envolve (*1*) ligação e adesão da partícula a receptores na superfície do leucócito, (*2*) engolfamento e fusão do vacúolo fagocítico com os grânulos (lisossomas) e (*3*) destruição da partícula ingerida. ERO, espécies reativas do oxigênio; iNOS, óxido nítrico sintase induzível; NO, óxido nítrico.

pela ação da catalase em água e O_2, e as outras ERO também são degradadas (Capítulo 1). As espécies reativas do nitrogênio, particularmente o óxido nítrico (NO), atuam do mesmo modo que as espécies reativas do oxigênio.

Os microrganismos mortos são então degradados pela ação de hidrolases ácidas lisossômicas. É provável que a enzima lisossômica mais importante envolvida na destruição de bactérias seja a elastase.

É importante notar que, além das ERO e das enzimas, vários outros componentes dos grânulos dos leucócitos são capazes de destruir patógenos infecciosos. Eles incluem a proteína bactericida que aumenta a permeabilidade (causando ativação da fosfolipase e degradação dos fosfolipídios da membrana), a lisozima (que causa degradação do revestimento de oligossacarídeos das bactérias), a proteína básica principal (importante constituinte do grânulo do eosinófilo, citotóxica para os parasitas) e as defensinas (peptídeos que destroem micróbios criando poros em suas membranas).

Secreção de Substâncias Microbicidas. Os mecanismos microbicidas dos fagócitos estão contidos no interior dos fagolisossomas para proteger os leucócitos de danos a si próprios. Os leucócitos também secretam ativamente componentes granulares, incluindo enzimas, como a elastase, que destrói e digere micróbios extracelulares e tecidos mortos, bem como peptídeos antimicrobicidas. Os conteúdos dos grânulos lisossômicos são secretados pelos leucócitos para o meio extracelular por vários mecanismos:

- O vacúolo fagocítico pode permanecer transitoriamente aberto para fora antes do fechamento completo do fagolisossoma (regurgitação durante o engolfamento).
- Se as células encontrarem materiais que não possam ser facilmente ingeridos, como imunocomplexos depositados ou imobilizados na superfície (p. ex., membranas basais glomerulares), a inabilidade dos leucócitos em fagocitar essas substâncias (fagocitose frustrada) dispara forte ativação leucocitária e a liberação de enzimas lisossômicas no espaço extracelular.
- A membrana do fagolisossoma pode ser lesada se substâncias potencialmente nocivas, como partículas de sílica, forem fagocitadas.

Armadilhas Extracelulares dos Neutrófilos (NETs). Essas "armadilhas" representam redes fibrilares extracelulares, produzidas pelos neutrófilos em resposta a patógenos infecciosos (principalmente bactérias e fungos) e mediadores inflamatórios (como quimiocinas, citocinas, proteínas do complemento e ERO). As NETs contêm uma trama de cromatina nuclear preenchida com proteínas granulares, como peptídeos antimicrobicidas e enzimas (Fig. 2-9). As armadilhas fornecem alta concentração de substâncias antimicrobicidas nos locais da infecção e impedem a disseminação dos micróbios prendendo-os nas fibrilas. No processo, os núcleos dos neutrófilos são perdidos, levando à sua morte. As NETs também foram detectadas em neutrófilos sanguíneos durante sepse. Tem sido postulado que a cromatina nuclear nas NETs, que inclui histonas e DNA associado, sejam uma fonte de antígenos nucleares nas doenças sistêmicas autoimunes, particularmente no lúpus, no qual as pessoas acometidas reagem contra seu próprio DNA e nucleoproteínas (Capítulo 4).

Lesão Tecidual Induzida por Leucócitos

Os leucócitos secretam substâncias potencialmente prejudiciais, como enzimas e ERO, e são causas importantes de lesão em células e tecidos normais, sob várias circunstâncias:

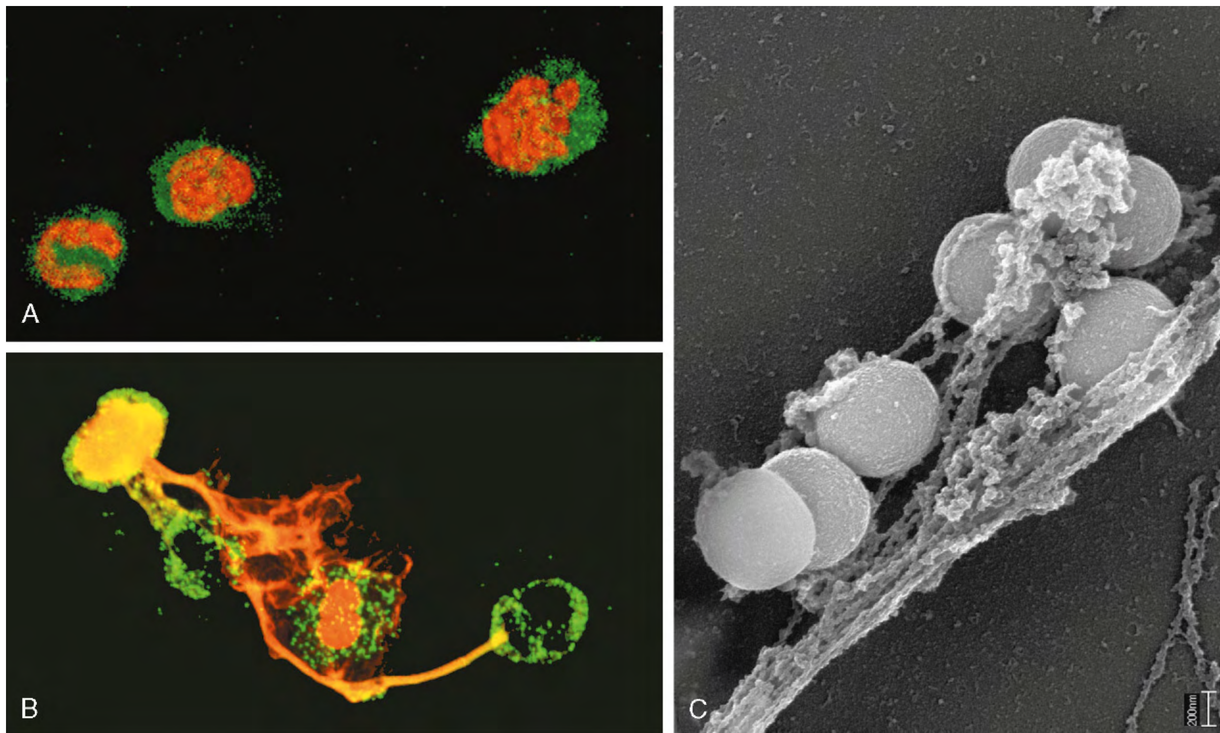


Figura 2-9 Armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NETs). **A**, Neutrófilos normais com núcleos corados em vermelho e citoplasmas em verde. **B,** Liberação de material nuclear dos neutrófilos (note que dois perderam seus núcleos), formando armadilhas extracelulares. **C**, Micrografia eletrônica de bactéria (estafilococo) presa nas NETs.

(De Brinkmann V, Zychlinsky A: Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. Nat. RevMicrobiol 5:577, 2007, com permissão dos autores e editor.)

- Como parte da reação normal de defesa contra microrganismos infecciosos, quando tecidos "circunstantes" são lesados. Em algumas infecções, difíceis de erradicar, como a tuberculose e certas doenças virais, a resposta do hospedeiro contribui mais para a patologia do que o próprio microrganismo.
- Como tentativa normal de remoção de tecidos lesados e mortos (p. ex., após infarto do miocárdio). A inflamação pode se prolongar e exacerbar as consequências injuriosas do infarto, especialmente sob reperfusão (Capítulo 1).
- Quando a resposta inflamatória é impropriamente dirigida contra os tecidos do hospedeiro, como em certas doenças autoimunes ou quando o hospedeiro reage excessivamente contra substâncias ambientais não tóxicas, como as doenças alérgicas que induzem a asma (Capítulo 4).

Em todas essas situações, os mecanismos pelos quais os leucócitos lesam os tecidos normais são os mesmos que estão envolvidos na defesa antimicrobiana, pois uma vez sendo ativados os mecanismos efetivos dos leucócitos não distinguem entre o agente ofensivo e o hospedeiro. De fato, se não controlados ou dirigidos impropriamente contra os tecidos do hospedeiro, os próprios linfócitos tornam-se os principais agressores. A lesão tecidual dependente de leucócito fundamenta muitas doenças humanas agudas e crônicas (Tabela 2-3), como se tornará evidente na discussão de distúrbios específicos por todo o livro.

Os leucócitos ativados, especialmente os macrófagos, também secretam muitas citocinas, que estimulam inflamação adicional e possuem importantes efeitos sistêmicos, a serem discutidos mais adiante.

RESUMO

Mecanismos Efetivos dos Leucócitos

- Os leucócitos podem eliminar micróbios e células mortas através de fagocitose seguida de destruição nos fagolisossomas.
- A destruição é causada por radicais livres (ERO, NO) gerados nos leucócitos ativados e nas enzimas lisossômicas.
- As enzimas e as ERO podem ser liberadas para o meio extracelular.
- Os mecanismos que funcionam para eliminar micróbios e células mortas (que é o papel fisiológico da inflamação) também são capazes de lesar tecidos normais (consequências patológicas da inflamação).

Defeitos da Função Leucocitária

Como os leucócitos desempenham papel central na defesa do hospedeiro, não é surpreendente que os defeitos da função leucocitária, genéticos e adquiridos, aumentem a suscetibilidade às infecções que podem ser recorrentes e ameaçadoras à vida (Tabela 2-4). As causas mais comuns de inflamações defeituosas são a supressão da medula óssea causada por tumores e quimioterapia ou radiação (que diminui o número de leucócitos) e doenças metabólicas como diabetes (que causa

Tabela 2-3 Exemplos Clínicos de Lesão Induzida por Leucócitos

Distúrbios*	Células e Moléculas Envolvidas na Lesão
Agudos	
Síndrome de angústia respiratória aguda	Neutrófilos
Rejeição aguda de transplante	Linfócitos; anticorpos e complemento
Asma	Eosinófilos; anticorpos IgE
Glomerulonefrite	Anticorpos e complemento; neutrófilos e monócitos
Choque séptico	Citocinas
Crônicos	
Artrite reumatoide	Linfócitos, macrófagos; anticorpos?
Asma	Eosinófilos, anticorpos IgE
Aterosclerose	Macrófagos; linfócitos?
Rejeição crônica ao transplante	Linfócitos, macrófagos; citocinas
Fibrose pulmonar	Macrófagos, fibroblastos

*Estão listados os exemplos selecionados de doenças nas quais a resposta inflamatória do hospedeiro exerce papel significativo na lesão tecidual. Alguns, como a asma, podem se manifestar com inflamação aguda ou doença crônica com surtos repetidos de exacerbação aguda. Esses distúrbios e suas patogenias são discutidos em mais detalhes nos capítulos subsequentes.
IgE, Imunoglobulina E.

funções anormais nos leucócitos). Elas são descritas em todo o livro.

Os distúrbios genéticos, apesar de individualmente raros, ilustram a importância das vias moleculares particulares na resposta inflamatória complexa. Algumas dessas doenças herdadas mais bem compreendidas são as seguintes:

- *Defeitos na adesão dos leucócitos*. Na *deficiência de aderência leucocitária tipo 1* (*DAL-1*), a síntese defeituosa da subunidade (CD18 **β**) das integrinas dos leucócitos LFA-1 e Mac-1 resulta em deficiência de aderência e migração através do endotélio e fagocitose e geração de surto oxidativo ineficientes. A *deficiência de aderência leucocitária tipo 2* (*DAL-2*) é causada por um defeito no metabolismo da fucose que resulta na ausência de sialil-Lewis X, o oligossacarídeo nos leucócitos que se liga às selectinas no endotélio ativado. As manifestações clínicas são semelhantes, porém mais leves que a DAL-1.
- *Defeitos na atividade microbicida*. Um exemplo é a *doença granulomatosa crônica,* uma deficiência genética em um dos vários componentes da oxidase dos fagócitos, responsáveis pela geração de ERO. Nesses pacientes, o engolfamento da bactéria não resulta em ativação dos mecanismos de destruição dependentes de oxigênio. Na tentativa de controlar essas infecções, os macrófagos ativados cercam os micróbios, formando os "granulomas" que dão à doença sua patologia e nome característicos.
- *Defeitos na formação do fagolisossoma*. Um distúrbio desse tipo é a *síndrome de Chédiak-Higashi*, uma doença autossômica recessiva, resultante do tráfego desordenado das organelas intracelulares, prejudicando a fusão dos lisossomas com os fagossomas. A secreção dos grânulos secretores líticos dos linfócitos T também é afetada, explicando a imunodeficiência grave observada nesse distúrbio.
- Em raros pacientes, com defesas defeituosas do hospedeiro, foram observadas *mutações nas vias de sinalização do receptor tipo Toll.* Os defeitos herdados nos componentes da resposta imune adaptativa também resultam em aumento da suscetibilidade às infecções. Eles são descritos no Capítulo 4.
- *Mutações de ganhos de função em genes que codificam alguns componentes do inflamossome,* um dos quais se chama *criopirina*, são responsáveis por raras e sérias doenças, chamadas síndromes de febre periódica associada à criopirina (CAPSs) que se manifestam com febre persistente e outros sinais de inflamação, e respondem bem ao tratamento com antagonistas da IL-1.

Tabela 2-4 Defeitos das Funções Leucocitárias

Doença	Defeito
Adquiridas	
Supressão da medula óssea: tumores (incluindo leucemia) radiação, quimioterapia	Produção de leucócitos
Diabetes, malignidade, sepse, diálise crônica	Adesão e quimiotaxia
Anemia, sepse, diabetes, desnutrição	Fagocitose e atividade microbicida
Genéticas	
Deficiência de adesão leucocitária 1	Defeito na adesão leucocitária devido a mutações na cadeia β das integrinas CD11/CD18
Deficiência de adesão leucocitária 2	Defeito na adesão leucocitária devido a mutações na fucosil transferase necessária para a síntese do oligossacarídeo sialilado (receptor para selectinas)
Doença granulomatosa crônica	Diminuição do surto oxidativo
Ligada ao X	Fagócito-oxidase (componente da membrana)
Autossômica recessiva	Fagócito-oxidase (componentes citoplasmáticos)
Deficiência de mieloperoxidase	Morte microbiana reduzida consequente a defeito no sistema MPO-H_2O_2
Síndrome de Chédiak-Higashi	Redução da função dos leucócitos por mutações nas proteínas envolvidas no tráfico da membrana lisossômica

H_2O_2, peróxido de hidrogênio; MPO, mieloperoxidase.
Modificada de Gallin JI: Disorders of phagocytic cells. In Gallin JI et al. (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, pp 860,861.

Resultados da Inflamação Aguda

Embora as consequências da inflamação aguda sejam modificadas pela natureza e intensidade da lesão, pelo local e tecido afetado e pela habilidade do hospedeiro de montar uma resposta, a *inflamação aguda possui um dos três resultados* (Fig. 2-10):

- *Resolução*: *Regeneração e Reparo*. Quando a lesão é limitada ou breve, onde há pouca ou nenhuma destruição tecidual e quando o tecido é capaz de se regenerar, o resultado normal é a restauração a uma normalidade estrutural e funcional. Antes que o processo de resolução se inicie, a resposta inflamatória aguda tem de ser terminada. A resolução da inflamação aguda envolve neutralização, decomposição ou degradação enzimática dos vários mediadores químicos, normalização da permeabilidade vascular, cessação

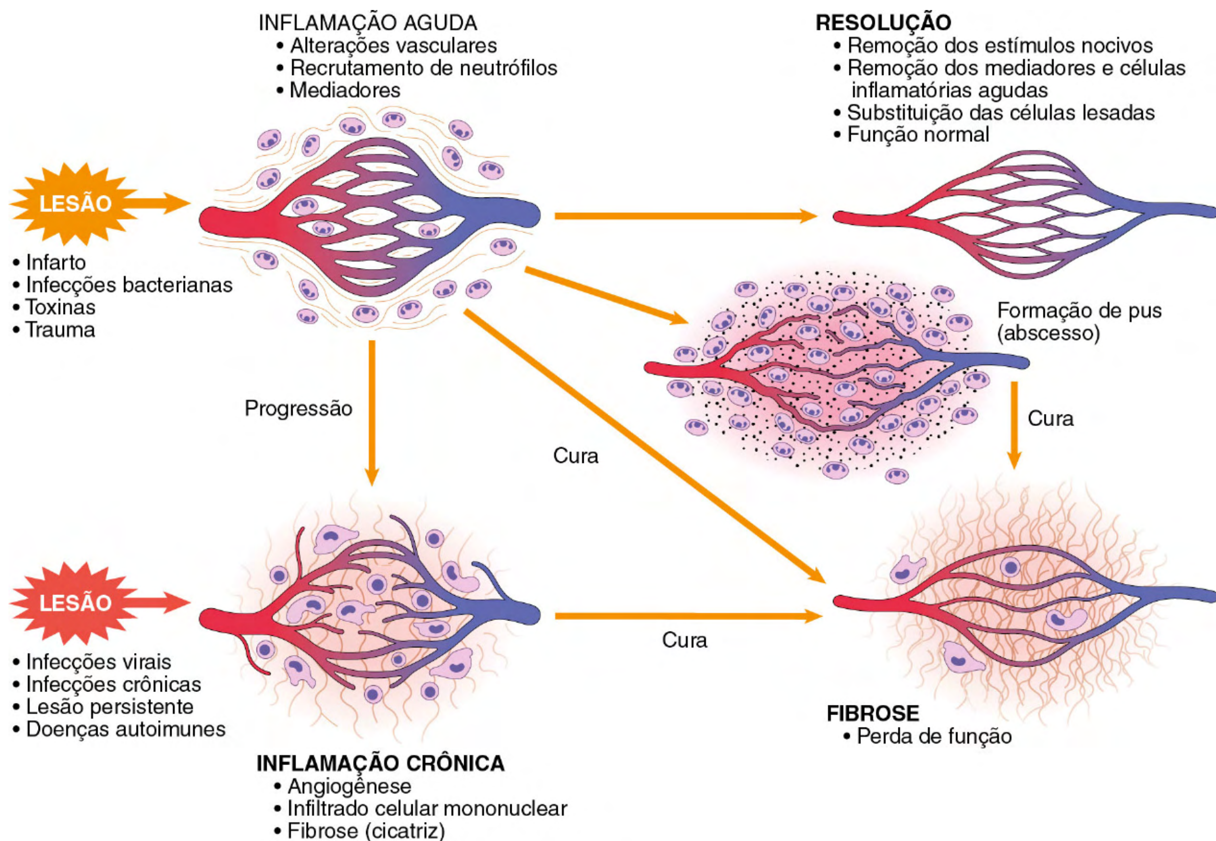


Figura 2-10 Resultados da inflamação aguda: resolução, cicatrização por fibrose ou inflamação crônica.

da emigração de leucócitos, com subsequente morte (por apoptose) dos neutrófilos extravasados. Além disso, os leucócitos começam a produzir mediadores que inibem a inflamação, limitando, assim, a reação. Finalmente, os esforços combinados de drenagem linfática e ingestão dos restos necróticos pelos macrófagos resultam em remoção do líquido de edema, das células inflamatórias e dos detritos do local. Os leucócitos secretam citocinas que iniciam o processo subsequente de reparo, no qual novos vasos sanguíneos crescem dentro do tecido lesado para fornecer nutrientes, os fatores de crescimento estimulam a proliferação dos fibroblastos que secretam colágeno para preencher os defeitos, e as células teciduais residentes proliferam para restaurar a integridade estrutural. Esse processo é descrito adiante no capítulo.

- *A inflamação crônica* pode suceder a inflamação aguda se o agente nocivo não é removido. Em alguns exemplos, os sinais de inflamação crônica podem estar presentes desde o início da lesão (p. ex., em infecções virais ou respostas imunes a antígenos próprios). Dependendo da extensão da lesão inicial e da sua continuidade, bem como da capacidade de regeneração dos tecidos afetados, a inflamação crônica pode ser sucedida pela restauração da estrutura e função normal ou resultar em cicatrização.
- *Cicatrização* é o tipo de reparo que ocorre após destruição tecidual substancial (como na formação de abscesso) ou quando a inflamação atinge tecidos que não se regeneram e são substituídos por tecido conjuntivo. Em órgãos nos quais ocorrem depósitos extensos de tecido conjuntivo, na tentativa de curar a lesão ou como consequência de inflamação crônica, o resultado é a *fibrose*, que pode comprometer significativamente a função.

RESUMO

Sequência de Eventos na Inflamação Aguda

- As alterações vasculares na inflamação aguda são caracterizadas por fluxo sanguíneo aumentado devido à dilatação das arteríolas e do leito capilar (eritema e calor).
- A permeabilidade vascular aumentada, através das junções celulares interendoteliais afastadas ou por lesão direta à célula endotelial, resulta em exsudato de líquido extravascular rico em proteína (edema tecidual).
- Os leucócitos, no início predominantemente neutrófilos, aderem ao endotélio através de moléculas de adesão e então deixam a microcirculação e migram para o local da lesão sob a influência dos agentes quimiotáticos.
- A fagocitose, a destruição e a degradação do agente nocivo se seguem.
- Os defeitos genéticos ou adquiridos das funções dos leucócitos produzem infecções recorrentes.
- O resultado da inflamação aguda pode ser a remoção do exsudato, com restauração da arquitetura normal do tecido (resolução), transição para inflamação crônica ou extensa destruição do tecido, resultando em cicatrização.

PADRÕES MORFOLÓGICOS DA INFLAMAÇÃO AGUDA

As reações vasculares e celulares que caracterizam a inflamação aguda são refletidas na aparência morfológica da reação. A gravidade da resposta inflamatória, sua causa específica e o tecido envolvido podem modificar a morfologia básica da inflamação aguda, produzindo aparências distintas. A importância de reconhecer esses padrões morfológicos é que eles estão sempre associados com diferentes estímulos iniciadores e situações clínicas.

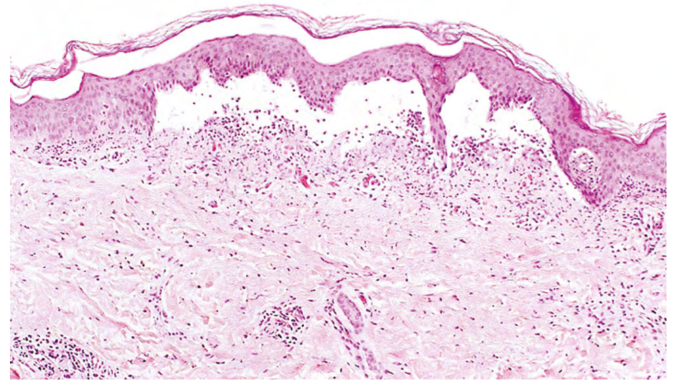
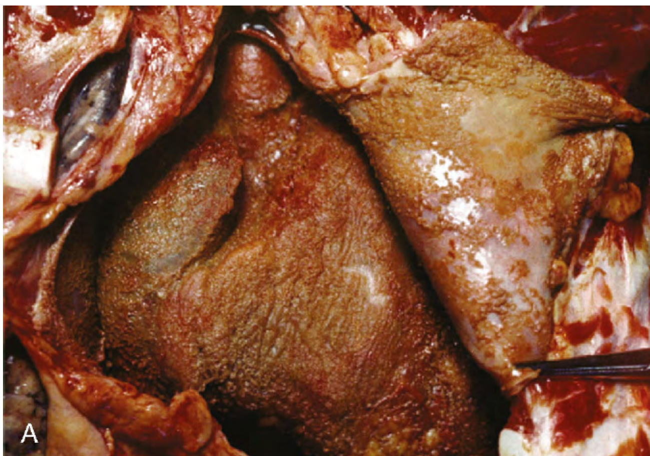


Figura 2-11 Inflamação serosa. Pequeno aumento de uma seção transversal de bolha cutânea mostrando a epiderme separada da derme por uma coleção focal de derrame seroso.

MORFOLOGIA

- A **inflamação serosa** é caracterizada pelo extravasamento de um fluido aquoso, relativamente pobre em proteína que, dependendo do local da lesão, se origina do soro sanguíneo ou das secreções de células mesoteliais que revestem as cavidades peritoneal, pleural e pericárdica. A bolha cutânea resultante de uma queimadura ou infecção viral é um bom exemplo do acúmulo de líquido seroso, dentro ou imediatamente embaixo da epiderme cutânea (Fig. 2-11). O líquido em uma cavidade serosa é chamado de **efusão**.
- A **inflamação fibrinosa** ocorre como consequência de lesões mais graves, resultando em maior permeabilidade vascular que permite a moléculas grandes (como o fibrinogênio) atravessarem a barreira endotelial. Histologicamente, a fibrina extravascular acumulada aparece como uma rede eosinofílica de filamentos ou, às vezes, como um coágulo amorfo (Fig. 2-12). Um exsudato fibrinoso é característico de inflamação no revestimento de cavidades corporais, como meninges, pericárdio e pleura. Esses exsudatos podem ser degradados por fibrinólise, e os restos acumulados podem ser removidos pelos macrófagos, restaurando a estrutura normal do tecido (**resolução**). Se, no entanto, a fibrina não for completamente removida, isso resultará no crescimento de fibroblastos e vasos sanguíneos (**organização**) que leva finalmente à cicatrização, podendo haver consequências clínicas significativas. Por exemplo, a organização de um exsudato fibrinoso pericárdico forma um denso tecido cicatricial fibroso que transpõe ou oblitera o espaço pericárdico e restringe a função do miocárdio.
- A **inflamação supurativa** (**purulenta**) **e a formação de abscesso** são caracterizadas pela presença de grande quantidade de exsudato purulento (ou pus) consistindo em neutrófilos, células necróticas e líquido de edema. Certos microrganismos (p. ex., estafilococos) induzem essa supuração localizada e, por isso, são chamados de piogênicos (formadores de pus). Os **abscessos** são coleções localizadas de pus que podem ser causadas por organismos piogênicos contidos dentro de um tecido ou por infecções secundárias de focos necróticos. Os abscessos possuem uma região central de células necróticas, tendo em volta uma camada de neutrófilos preservados (Fig. 2-13) e circundada por vasos dilatados e fibroblastos em proliferação, indicando o início do reparo. Com o tempo, o abscesso pode tornar-se completamente encerrado e ser substituído por tecido conjuntivo. Devido à destruição do tecido subjacente, geralmente o resultado do abscesso é a formação de cicatriz.



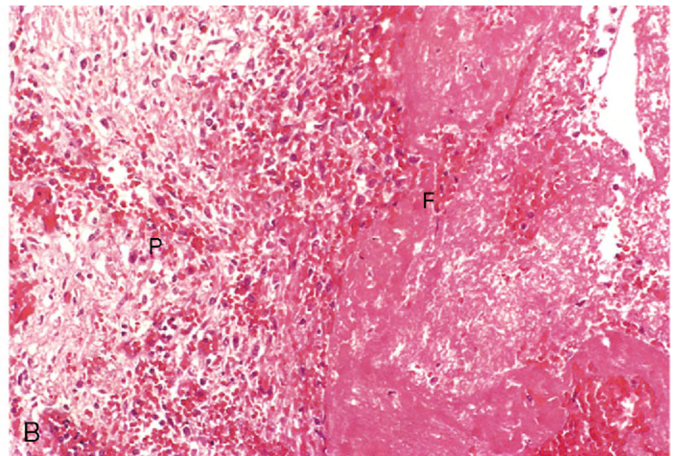


Figura 2-12 Pericardite fibrinosa. **A,** Depósitos de fibrina no pericárdio. **B,** Uma rede rósea de exsudato de fibrina *(F)* cobre a superfície pericárdica *(P)*.

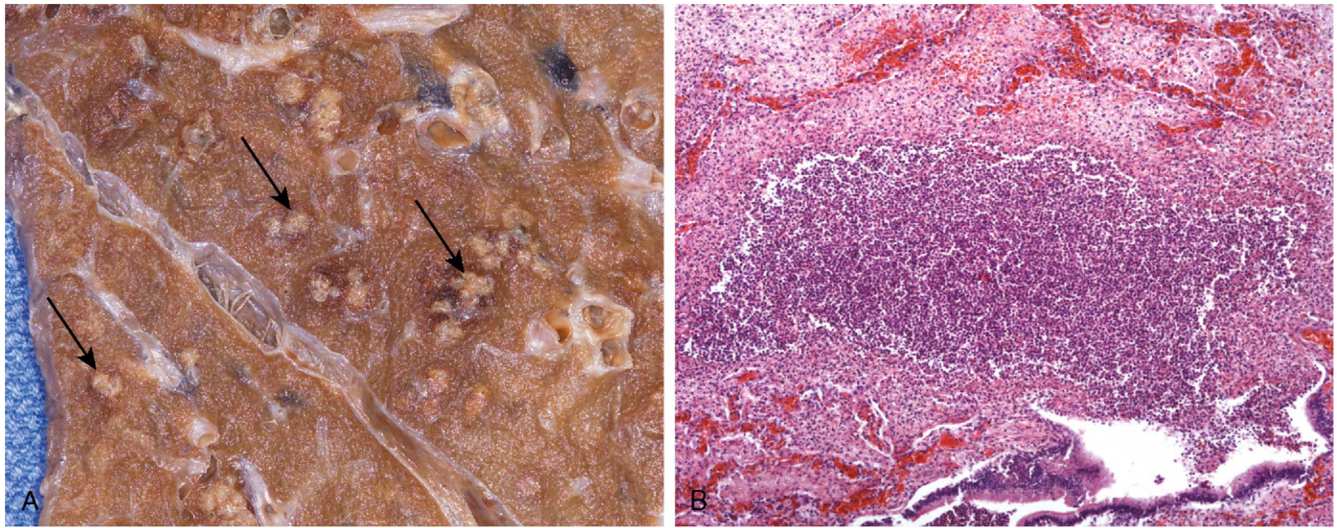


Figura 2-13 Inflamação purulenta com formação de abscesso. **A,** Múltiplos abscessos bacterianos no pulmão (*setas*) em um caso de broncopneumonia. **B,** Os abscessos contêm neutrófilos e restos celulares, e são circundados por vasos sanguíneos congestionados.

- Uma **úlcera** é um defeito local ou escavação da superfície de um órgão ou tecido que é produzida por necrose das células e desprendimento (esfacelamento) do tecido inflamatório necrótico (Fig. 2-14). A ulceração pode ocorrer apenas quando existe tecido necrótico e inflamação na superfície ou próximo a ela. É encontrada mais comumente (1) na necrose inflamatória da mucosa da boca, estômago, intestinos ou trato geniturinário e (2) no tecido necrótico e inflamação subcutânea dos membros inferiores em pessoas idosas com distúrbios circulatórios que predispõem a necrose extensa. As ulcerações são mais bem exemplificadas pela úlcera péptica do estômago ou duodeno, onde coexistem inflamações aguda e crônica. Durante o estágio agudo, há infiltração polimorfonuclear intensa e dilatação vascular nas margens do defeito. Com a cronicidade, as margens e a base da úlcera desenvolvem cicatrização, com acúmulo de linfócitos, macrófagos e plasmócitos.



Figura 2-14 Úlcera. **A,** Úlcera duodenal crônica. **B,** Pequeno aumento de seção transversal de uma cratera de úlcera duodenal com exsudato inflamatório agudo na base.

MEDIADORES QUÍMICOS E REGULADORES DA INFLAMAÇÃO

Tendo descrito os eventos vasculares e celulares da inflamação aguda, bem como as alterações morfológicas que a acompanham, descreveremos os mediadores químicos que são responsáveis por esses eventos. Enquanto o estudante aflito pode achar essa lista desanimadora (como os professores!) é digno de nota que esse conhecimento tem sido usado para nomear um armamento de drogas anti-inflamatórias usadas todos os dias por um grande número de pessoas e inclui drogas familiares como a aspirina e o paracetamol. Nesta seção, enfatizamos as propriedades gerais dos mediadores da inflamação e salientamos algumas moléculas mais importantes. Mencionaremos também alguns dos mecanismos que limitam e terminam as reações inflamatórias.

- *Os mediadores podem ser produzidos localmente pelas células no local da inflamação ou circular no plasma (sintetizados pelo fígado), como precursores inativos que são ativados no local da inflamação* (Fig. 2-15 e Tabela 2-5). Os mediadores derivados de células normalmente estão sequestrados em grânulos intracelulares e são rapidamente secretados sob ativação celular (p. ex., a histamina nos mastócitos) ou são sintetizados originalmente em resposta a um estímulo (p. ex., prostaglandinas e citocinas produzidas por leucócitos e outras células). Os mediadores derivados do plasma (proteínas do complemento, cininas)

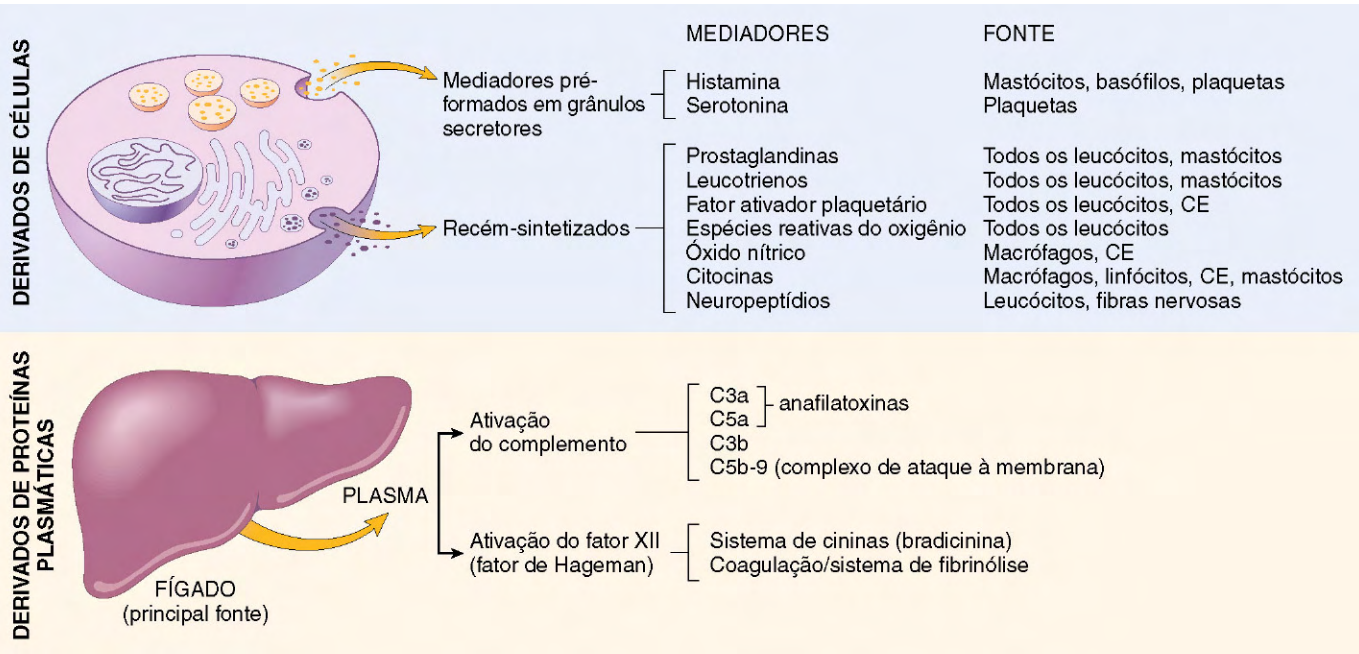


Figura 2-15 Mediadores da inflamação. Os principais mediadores derivados de células e de proteínas plasmáticas são mostrados. CE, células endoteliais.

sofrem clivagem proteolítica para adquirir suas atividades biológicas.

- *A maioria dos mediadores induz seus efeitos através da ligação a receptores específicos nas células-alvo.* Os mediadores podem atuar apenas em um ou em alguns alvos ou ter ações mais amplas, com efeitos diferentes, dependendo do tipo celular que afetam. Outros mediadores (p. ex., proteases lisossômicas e ERO) possuem atividades tóxicas e/ou enzimáticas diretas que não requerem ligação a receptores específicos.
- *As ações da maioria dos mediadores são estreitamente reguladas e de curta duração.* Uma vez ativados e liberados das células, os mediadores se decompõem rapidamente (p. ex., os metabólitos do ácido araquidônico) ou são inativados por enzimas (p. ex., a cininase inativa a bradicinina) ou são removidos

Tabela 2-5 Ações dos Principais Mediadores da Inflamação

Mediador	Fonte(s)	Principais Ações
Derivados de células		
Histamina	Mastócitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, ativação endotelial
Serotonina	Plaquetas	Vasoconstrição
Prostaglandinas	Mastócitos, leucócitos	Vasodilatação, dor, febre
Leucotrienos	Mastócitos, leucócitos	Aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia, adesão e ativação de leucócitos
Fator ativador plaquetário	Leucócitos, mastócitos	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, aderência de leucócitos, quimiotaxia, desgranulação, explosão oxidativa
Espécies reativas do oxigênio	Leucócitos	Destruição de micróbios, lesão tecidual
Óxido nítrico	Endotélio, macrófagos	Relaxamento do músculo liso vascular, morte de micróbios
Citocinas (TNF, IL-1, IL-6)	Macrófagos, células endoteliais, mastócitos	*Local*: Ativação endotelial (expressão de moléculas de adesão) *Sistêmica*: febre, anormalidades metabólicas, hipotensão (choque)
Quimiocinas	Leucócitos, macrófagos ativados	Quimiotaxia, ativação de leucócitos
Derivados de proteínas plasmáticas		
Complemento	Plasma (produzido no fígado)	Ativação e quimiotaxia de leucócito, opsonização (MAC), vasodilatação (estimulação de mastócito)
Cininas	Plasma (produzido no fígado)	Aumento da permeabilidade vascular, contração do músculo liso, vasodilatação, dor
Proteases ativadas durante a coagulação	Plasma (produzido no fígado)	Ativação endotelial, recrutamento de leucócitos

IL-1, IL-6, interleucinas 1 e 6; MAC, complexo de ataque à membrana; TNF, fator de necrose tumoral.

(p. ex., antioxidantes removem metabólitos tóxicos do oxigênio) ou são completamente inibidos (proteínas inibidoras do complemento).

Mediadores Derivados de Células

No local da inflamação, os macrófagos teciduais, os mastócitos e as células endoteliais, bem como os leucócitos recrutados do sangue para o local, são capazes de produzir diferentes mediadores da inflamação.

Aminas Vasoativas

As duas aminas vasoativas, histamina e serotonina, são armazenadas nos mastócitos e em outras células como moléculas pré-formadas e estão entre os primeiros mediadores a serem liberados nas reações inflamatórias agudas.

- A *histamina* é produzida por muitos tipos celulares, particularmente pelos mastócitos adjacentes aos vasos, e pelos basófilos e plaquetas sanguíneos. A histamina pré-formada é liberada dos grânulos dos mastócitos, em resposta a vários estímulos: (1) lesão física como trauma ou calor; (2) reações imunes envolvendo a ligação de anticorpos IgE aos receptores Fc dos mastócitos (Capítulo 4); (3) fragmentos do complemento, C3a e C5a, denominados anafilatoxinas (ver adiante); (4) proteínas de liberação da histamina derivadas dos leucócitos; (5) neuropeptídios (p. ex., substância P) e (6) certas citocinas (p. ex., IL-1 e IL-8). Em seres humanos, a histamina causa dilatação das arteríolas e é o principal mediador da fase imediata de aumento da permeabilidade vascular, produzindo a contração do endotélio venular e as lacunas interendoteliais. Logo após a sua liberação, a histamina é inativada pela histaminase.
- A *serotonina* (5-hidroxitriptamina) é um mediador vasoativo pré-formado, encontrado primariamente nos grânulos das plaquetas e liberado durante a agregação plaquetária (Capítulo 3). Ela induz a vasoconstrição durante a coagulação. É produzida principalmente em alguns neurônios e células enterocromafins, é um neurotransmissor e regula a motilidade intestinal.

Metabólitos do Ácido Araquidônico (AA): Prostaglandinas, Leucotrienos e Lipoxinas

Os produtos derivados do metabolismo do AA influenciam uma variedade de processos biológicos, incluindo a inflamação e a hemostasia. Os metabólitos do AA também chamados *eicosanoides* (por serem derivados do carbono 20 dos ácidos graxos, do grego *eicosa,* "vinte") podem mediar praticamente cada etapa da inflamação (Tabela 2-6); sua síntese é aumentada nos locais da resposta inflamatória, e os agentes que inibem sua síntese diminuem também a inflamação. Esses mediadores derivados do AA atuam localmente no local de geração e, então, decompõem-se espontaneamente ou são destruídos enzimaticamente. Leucócitos, mastócitos, células endoteliais e plaquetas são as principais fontes de metabólitos do AA na inflamação. Esses mediadores derivados do AA atuam localmante onde são formados e depois são destruídos enzimaticamente ou decompõem-se espontaneamente.

O AA é um ácido graxo poli-insaturado de 20 carbonos (com quatro ligações duplas), primariamente derivado do ácido linoleico da alimentação e presente no organismo na sua forma esterificada como componente dos fosfolipídios da membrana celular. É liberado desses fosfolipídios através da ativação de fosfolipases celulares por estímulos mecânicos, químicos e físicos ou por mediadores inflamatórios como o C5a. O metabolismo do AA ocorre ao longo de duas principais vias enzimáticas: a cicloxigenase estimula a síntese de prostaglandinas e tromboxanos, e a lipoxigenase é responsável pela produção de leucotrienos e lipoxinas (Fig. 2-16).

- *Prostaglandinas e tromboxanos*. Os produtos da via da cicloxigenase incluem as prostaglandinas E_2 (PGE_2), PGD_2, $PGF_{2\alpha}$, PGI_2 (prostaciclina) e tromboxano A_2 (TXA_2), cada uma derivada da ação de uma enzima específica sobre um intermediário. Algumas dessas enzimas possuem distribuição tecidual restrita. Por exemplo, as plaquetas contêm a enzima *tromboxano-sintetase*, portanto, o TXA_2, que é um potente agente de agregação plaquetária e vasoconstritor, é a principal PG produzida nessas células. Por outro lado, as células endoteliais não têm tromboxano-sintetase, mas contêm prostaciclina-sintetase, responsável pela formação da PGI_2, um vasodilatador e potente inibidor da agregação plaquetária. Os papéis opostos do TXA_2 e da PGI_2 na hemostasia são discutidos no Capítulo 3. A PGD_2 é o principal metabólito da via da cicloxigenase nos mastócitos; em conjunto com PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$ (que se distribuem mais amplamente), causa vasodilatação e potencializa a formação de edema. As PGs também estão envolvidas na patogenia da dor e febre na inflamação; a PGE_2 aumenta a sensibilidade à dor a uma variedade de outros estímulos e interage com citocinas para causar febre.
- *Leucotrienos*. Os leucotrienos são produzidos pela ação da 5-lipoxigenase, principal enzima metabolizante do AA, predominante nos neutrófilos. A síntese dos leucotrienos envolve múltiplas etapas (Fig. 2-16). A primeira etapa gera o leucotrieno A_4 (LTA_4), que por sua vez origina o LTB_4 ou LTC_4. O LTB_4 é produzido pelos neutrófilos e alguns macrófagos, e é um potente agente quimiotático para neutrófilos. O LTC_4 e seus metabólitos subsequentes, LTD_4 e LTE_4, são produzidos principalmente nos mastócitos e causam vasoconstrição, broncoespasmo e aumento da permeabilidade vascular.
- *Lipoxinas.* Quando os leucócitos entram nos tecidos, gradualmente mudam seus principais produtos do AA derivados da lipoxigenase de leucotrienos para mediadores anti-inflamatórios chamados lipoxinas, as quais inibem a quimiotaxia e a aderência dos neutrófilos ao endotélio, funcionando, portanto, como antagonistas endógenos dos leucotrienos. As plaquetas que são ativadas e aderentes aos leucócitos também são fontes importantes de lipoxinas. Sozinhas, as plaquetas não podem sintetizar as lipoxinas A_4 e B_4 (LXA_4 e LXB_4), mas podem formar esses mediadores a partir de intermediários derivados de neutrófilos adjacentes, através de uma via biossintética transcelular. Por esse mecanismo, os produtos do AA podem passar de uma célula para outra.

Tabela 2-6 Principais Ações Inflamatórias dos Metabólitos do Ácido Araquidônico (Eicosanoides)

Ação	Eicosanoide
Vasodilatação	Prostaglandinas PGI_2 (prostaciclina), PGE_1, PGE_2, PGD_2
Vasoconstrição	Tromboxano A_2, leucotrienos C_4, D_4, E_4
Aumento da permeabilidade vascular	Leucotrienos C_4, D_4, E_4
Quimiotaxia, aderência de leucócitos	Leucotrieno B_4, HETE

HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico.

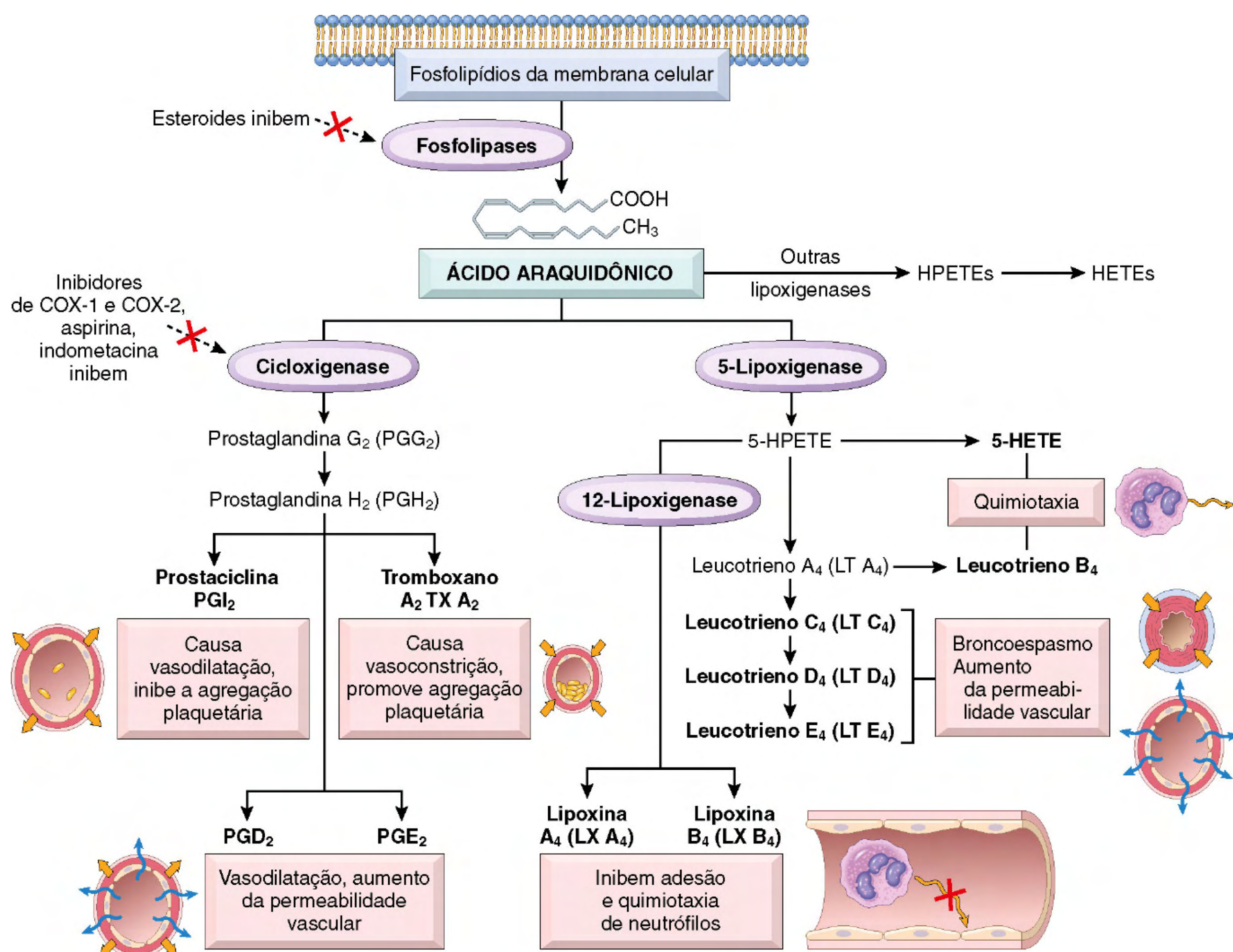


Figura 2-16 Geração de metabólitos do ácido araquidônico e seus papéis na inflamação. Notar as atividades enzimáticas cuja inibição por intervenção farmacológica bloqueia as principais vias (assinaladas com *X vermelho*). COX-1, COX-2, cicloxigenase 1 e 2; HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico; HPETE, ácido hidroperoxieicosatetraenoico.

Drogas Anti-inflamatórias que Bloqueiam a Produção de Prostaglandina. O papel central dos eicosanoides nos processos inflamatórios é enfatizado pela utilidade clínica dos agentes que bloqueiam sua síntese. A aspirina e a maioria das drogas anti-inflamatórias não hormonais (AINEs), como o ibuprofeno, inibem a atividade da cicloxigenase e, portanto, todas as sínteses de PG (daí sua eficácia no tratamento da dor e da febre). Há duas formas da enzima cicloxigenase, denominadas COX-1 e COX-2. A COX-1 é produzida em resposta a um estímulo inflamatório e constitutivamente na maioria dos tecidos, onde estimula a produção de prostaglandinas que exercem função homeostática (p. ex., equilíbrio hidroeletrolítico nos rins, citoproteção no trato gastrintestinal). A COX-2, em contraste, é induzida por estímulos inflamatórios, mas está ausente da maioria dos tecidos normais. Portanto, os inibidores da COX-2 foram desenvolvidos com a expectativa de que eles inibissem a inflamação prejudicial mas não bloqueassem os efeitos protetores das prostaglandinas produzidas constitutivamente. Entretanto, essas distinções entre os papéis das duas cicloxigenases não são absolutas. Além disso, os inibidores da COX-2 podem aumentar o risco para doença cerebrovascular e cardiovascular, provavelmente porque prejudicam a produção, pela célula endotelial, da prostaciclina PGI_2, um inibidor de agregação plaquetária, mas conserva intacta a produção pelas plaquetas, mediada pela COX-1 de TXA_2, um mediador de agregação das plaquetas. Os glicocorticoides, que são agentes anti-inflamatórios potentes, atuam em parte inibindo a atividade da fosfolipase A_2, inibindo, assim, a liberação de AA dos lipídios de membrana.

Fator de Ativação Plaquetária

Originalmente nomeado por sua capacidade de agregar plaquetas e causar a sua desgranulação, o fator de ativação plaquetária (PAF) é outro mediador derivado dos fosfolipídios, com amplo espectro de efeitos inflamatórios. O PAF é acetil-gliceril-éter-fosforilcolina, gerado a partir dos fosfolipídios das membranas de neutrófilos, monócitos, basófilos, células endoteliais e plaquetas (e outras células), pela ação da fosfolipase A_2. O PAF atua diretamente sobre as células-alvo através de um receptor específico acoplado à proteína G. Além de estimular as plaquetas, o PAF causa vasoconstrição e broncoconstrição, e é 100-1.000 vezes mais potente que a histamina em induzir vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Ele estimula também a síntese de outros mediadores, como os eicosanoides e citocinas, de plaquetas e outras células. O PAF

pode suscitar a maioria das reações da inflamação, incluindo o aumento da aderência dos leucócitos, a quimiotaxia, a desgranulação e o surto oxidativo.

Citocinas

As citocinas são polipeptídios produzidos por muitos tipos celulares, que funcionam como mediadores da inflamação e das respostas imunes (Capítulo 4). Diferentes citocinas estão envolvidas nas reações inflamatórias imunes inatas a estímulos nocivos e nas respostas imunes adaptativas (específicas) aos micróbios. Algumas citocinas estimulam precursores na medula óssea a produzirem mais leucócitos, substituindo, assim, os que foram consumidos durante a inflamação e respostas imunes. Molecularmente caracterizadas, as citocinas são chamadas de interleucinas (abreviadas IL e numeradas), referindo-se à sua habilidade em mediar as comunicações entre os leucócitos. Contudo, muitas interleucinas atuam sobre outras células diferentes de leucócitos, e muitas citocinas que atuam sobre os leucócitos não são chamadas de interleucinas, por motivos históricos.

As principais citocinas na inflamação aguda são o TNF e IL-1, IL-6, bem como um grupo de citocinas quimioatraentes chamadas quimiocinas. Outras citocinas, que são mais importantes na inflamação crônica, incluem interferon γ (IFN-γ) e IL-12. Uma citocina chamada IL-17, produzida por linfócitos T e outras células, exerce papel importante no recrutamento de neutrófilos e está envolvida na defesa do hospedeiro contra infecções e doenças inflamatórias.

Fator de Necrose Tumoral e Interleucina 1. O TNF e a IL-1 são produzidos por macrófagos ativados, mastócitos, células endoteliais e alguns outros tipos celulares (Fig. 2-17). Sua secreção é estimulada por produtos microbianos, como endotoxinas bacterianas, imunocomplexos e produtos dos linfócitos T gerados durante respostas imunes. Como mencionado anteriormente, a IL-1 também é uma citocina induzida pela ativação do inflamossoma. O principal papel dessas citocinas na inflamação é a ativação endotelial. O TNF e a IL-1 estimulam a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, resultando em aumento do recrutamento, aderência dos leucócitos e aumento da produção de citocinas adicionais (principalmente quimiocinas) e eicosanoides. O TNF estimula também a trombogenicidade do endotélio. A IL-1 ativa os fibroblastos, resultando em aumento da proliferação e da produção de MEC.

Embora o TNF e a IL-1 sejam secretados no local da inflamação, pelos macrófagos e outras células, podem entrar na circulação e atuar em locais distantes, induzindo a reação de fase aguda sistêmica que é sempre associada a infecção e doenças inflamatórias. Os componentes dessa reação incluem febre, letargia, síntese hepática de várias proteínas de fase aguda (também estimuladas pela IL-6), devastação metabólica (caquexia), liberação de neutrófilos para a circulação e liberação do hormônio adrenocorticotrófico e queda da pressão sanguínea. Essas manifestações sistêmicas da inflamação são descritas mais adiante no capítulo.

Quimiocinas. As quimiocinas são uma família de proteínas pequenas (8-10 kDa), relacionadas estruturalmente, que atuam primariamente como quimioatraentes para diferentes grupos de linfócitos. As duas principais funções das quimiocinas são o recrutamento dos leucócitos na inflamação e na organização anatômica normal das células nos tecidos linfoides e outros tecidos. As combinações de quimiocinas que são produzidas

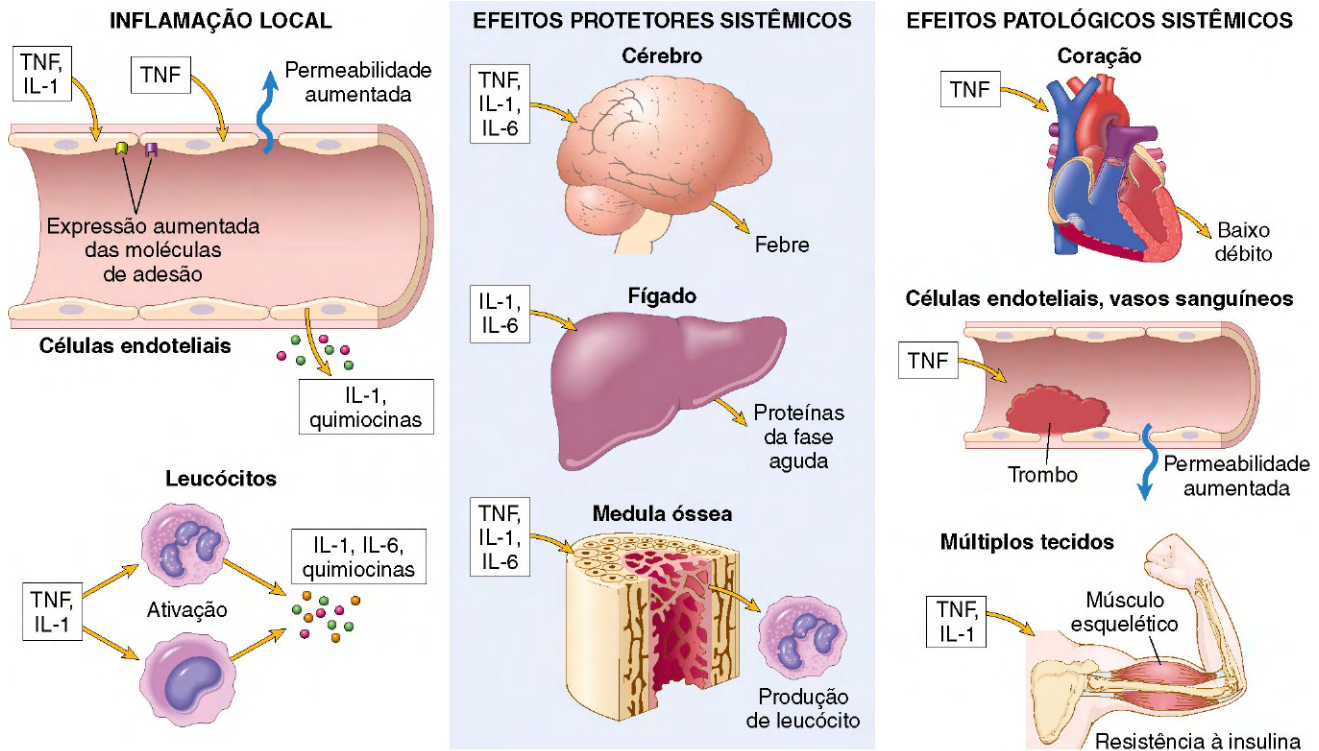


Figura 2-17 Papéis das citocinas na inflamação aguda. As citocinas TNF, IL-1 e IL-6 são mediadores importantes do recrutamento de leucócitos nas respostas inflamatórias locais e exercem também importantes papéis nas respostas sistêmicas da inflamação.

temporariamente em resposta a estímulos inflamatórios recrutam populações celulares particulares (p. ex., neutrófilos, eosinófilos ou linfócitos) para os locais da inflamação. As quimiocinas ativam também os leucócitos; uma consequência da ativação, mencionada anteriormente, é o aumento da afinidade das integrinas do leucócito a seus ligantes nas células endoteliais. Algumas quimiocinas são produzidas constitutivamente nos tecidos e são responsáveis pela segregação anatômica das diferentes populações celulares nos tecidos (p. ex., segregação de linfócitos T e B, em áreas diferentes nos linfonodos e baço). As quimiocinas medeiam suas atividades através de ligação aos receptores nas células-alvo acoplados à proteína G; dois desses receptores de quimiocinas (chamados CXCR4 e CCR5) são correceptores importantes para a ligação e entrada do vírus da imunodeficiência humana nos linfócitos (Capítulo 4).

As quimiocinas são classificadas em quatro grupos, de acordo com o arranjo dos resíduos de cisteína altamente conservados. Os dois principais grupos são as quimiocinas CXC e CC:

- *As quimiocinas CXC* possuem um aminoácido separando as cisteínas conservadas e atuam primariamente nos neutrófilos. A IL-8 é típica desse grupo; é produzida por macrófagos ativados, células endoteliais, mastócitos e fibroblastos, principalmente em resposta a produtos microbianos e outras citocinas como IL-1 e TNF.
- *As quimiocinas CC* possuem os resíduos de cisteína adjacentes e incluem a proteína 1 quimioatraente de monócitos (MCP-1), a proteína inflamatória de macrófagos 1**α** (MIP-1**α**), ambas quimiotáticas predominantemente para monócitos, a RANTES (de ***r****egulated on* ***a****ctivation* ***n****ormal* ***T*** ***e****xpressed and* ***s****ecreted* — quimiotática para células T CD4+ de memória e monócitos) e a eotaxina (quimiotática para eosinófilos).

Espécies Reativas do Oxigênio

As ERO são sintetizadas através da via NADPH-oxidase (oxidase dos fagócitos) e são liberadas dos neutrófilos e macrófagos ativados por bactérias, imunocomplexos, citocinas e uma variedade de estímulos inflamatórios. A síntese e a regulação desses radicais livres derivados do oxigênio foram descritas no Capítulo 1, na discussão sobre ativação dos leucócitos. Quando as ERO são produzidas dentro dos lisossomas, funcionam destruindo os micróbios fagocitados e as células necróticas. Quando secretadas em níveis baixos, as ERO podem aumentar a expressão das moléculas de adesão, citocinas e quimiocinas, amplificando, assim, a cascata de mediadores inflamatórios. Em níveis mais altos, esses mediadores são responsáveis pela lesão tecidual através de vários mecanismos, incluindo (1) lesão endotelial, com trombose e aumento da permeabilidade vascular; (2) inativação das antiproteases e ativação das proteases, com aumento da degradação da MEC e (3) lesão direta de outros tipos celulares (p. ex., células tumorais, hemácias, células parenquimatosas). Felizmente, vários mecanismos protetores antioxidantes (p. ex., catalase, superóxido-dismutase e glutationa) estão presentes nos tecidos e no sangue para minimizar a toxicidade dos metabólitos do oxigênio (Capítulo 1).

Óxido Nítrico

O NO é um gás radical livre, solúvel, de curta duração, produzido por muitos tipos celulares e capaz de mediar uma variedade de funções. No sistema nervoso central, regula a liberação de neurotransmissores, bem como o fluxo sanguíneo. Os macrófagos utilizam o NO como um metabólito citotóxico para destruir micróbios e células tumorais. Quando produzido pelas células endoteliais, causa relaxamento do músculo liso e vasodilatação.

O NO é sintetizado a partir da L-arginina, do oxigênio molecular, da NADPH, pela enzima óxido nítrico sintase (NOS). Há três isoformas de NOS, com diferentes distribuições nos tecidos.

- O tipo I (nNOS) é uma NOS neuronal, constitutivamente expressa, que não tem papel significativo na inflamação.
- O tipo II (iNOS) é uma enzima induzível, presente nos macrófagos e células endoteliais, induzida por várias citocinas e mediadores inflamatórios, principalmente por IL-1, TNF, IFN-**γ** e endotoxinas bacterianas, e é responsável pela produção de NO nas reações inflamatórias. A iNOS também está presente em muitos outros tipos celulares, incluindo hepatócitos, miócitos cardíacos e epitélio respiratório.
- O tipo III, endotelial, (eNOS), é uma NOS sintetizada constitutivamente, encontrada primariamente (mas não exclusivamente) no endotélio.

Uma importante função do NO é atuar como agente microbicida (citotóxico), em macrófagos ativados. O NO desempenha outros papéis na inflamação, incluindo relaxamento do músculo liso vascular, antagonismo a todos os estágios da ativação plaquetária (adesão, agregação e desgranulação) e redução do recrutamento de leucócitos para os locais inflamatórios.

Enzimas Lisossômicas dos Leucócitos

Os grânulos dos lisossomas dos neutrófilos e monócitos contêm muitas enzimas que destroem as substâncias fagocitadas e são capazes de causar lesão tecidual. Podem ser liberados de leucócitos ativados, como já descrito. As proteases ácidas geralmente são ativas apenas em pH baixo, no interior dos fagolisossomas, enquanto as proteases neutras, incluindo elastase, colagenase e catepsina, são ativas na MEC e causam lesão tecidual por degradarem a elastina, o colágeno e a membrana basal, além de outras proteínas da matriz. As proteases neutras também clivam diretamente as proteínas do complemento C3 e C5, para gerar os mediadores vasoativos C3a e C5a, e podem gerar peptídeos semelhantes à bradicinina a partir do cininogênio.

Os efeitos potencialmente lesivos das enzimas lisossômicas são mantidos sob o controle das antiproteases, presentes no soro e líquidos teciduais. Elas incluem a α_1- antitripsina, o inibidor mais importante da elastase dos neutrófilos, e a α_2-macroglobulina. A deficiência desses inibidores pode acarretar ativação continuada das proteases leucocitárias, que resulta em destruição tecidual nos locais de acúmulo de leucócitos. Por exemplo, a deficiência de α_1-antitripsina no pulmão causa o grave enfisema pan-acinar (Capítulo 12).

Neuropeptídios

Os neuropeptídios, semelhantes às aminas vasoativas, podem iniciar as respostas inflamatórias; eles são pequenas proteínas como a substância P, que transmite os sinais dolorosos, regula o tônus do vaso e modula a permeabilidade vascular. As fibras nervosas que secretam neuropeptídios são proeminentes no pulmão e no trato gastrointestinal.

RESUMO

Principais Mediadores da Inflamação Derivados de Células

- Aminas vasoativas: histamina, serotonina: seus principais efeitos são a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular.
- Metabólitos do ácido araquidônico — prostaglandinas e leucotrienos: existem em várias formas e estão envolvidos nas reações vasculares, na quimiotaxia dos leucócitos e outras reações da inflamação; são antagonizados pelas lipoxinas.

- Citocinas: proteínas produzidas por muitos tipos celulares, geralmente atuam em curto alcance; medeiam múltiplos efeitos, principalmente no recrutamento e migração dos leucócitos; as principais na inflamação aguda são TNF, IL-1, IL-6 e quimiocinas.
- ERO, espécies reativas do oxigênio: papel na destruição microbiana e lesão tecidual.
- Óxido nítrico: vasodilatação, destruição microbiana.
- Enzimas lisossômicas: papel na destruição microbiana, lesão tecidual.

Mediadores Derivados de Proteínas Plasmáticas

As proteínas circulantes de três sistemas inter-relacionados — os sistemas de complemento, das cininas e da coagulação — estão envolvidos em vários aspectos da reação inflamatória.

Complemento

O *sistema complemento* consiste em proteínas plasmáticas que exercem um papel importante na defesa (imunidade) do hospedeiro e na inflamação. Sob ativação, as diferentes proteínas do complemento revestem (opsonizam) as partículas, como os micróbios, para fagocitose e destruição, e contribuem para a resposta inflamatória, aumentando a permeabilidade vascular e a quimiotaxia dos leucócitos. A ativação do complemento finalmente gera o complexo de ataque à membrana (MAC) que forma canais nas membranas dos micróbios invasores. Aqui, resumiremos o papel do sistema complemento na inflamação.

- Os componentes do complemento, numerados de C1 a C9, estão presentes no plasma em formas inativas e muitos deles são ativados por proteólise para que eles mesmos adquiram atividades proteolíticas, iniciando, assim, uma cascata enzimática.
- A etapa fundamental na geração de produtos do complemento biologicamente ativos é a ativação do terceiro componente C3 (Fig. 2-18). A clivagem de C3 ocorre por três vias: (1) *via clássica*, desencadeada por fixação do primeiro componente do complemento C1, a complexos antígeno-anticorpo; (2) *via alternativa*, desencadeada por polissacarídeos bacterianos (p. ex., endotoxinas) e outros componentes da parede celular das bactérias e envolvendo um conjunto distinto de proteínas plasmáticas que incluem a properdina e fatores B e D; e (3) *via das lectinas*, na qual uma lectina plasmática se liga a resíduos de manose nos micróbios e ativa um componente inicial da via clássica (mas na ausência de anticorpos).
- Todas as três vias levam à formação de uma C3-convertase que cliva o C3 em C3a e C3b. O C3b se deposita na célula ou na superfície microbiana onde o complemento foi ativado e, então, liga-se ao complexo C3-convertase para formar a C5-convertase; esse complexo cliva o C5 e gera C5a e C5b, e inicia os estágios finais da montagem de C6 a C9.

Os fatores derivados do complemento que são produzidos ao longo da via influenciam uma variedade de fenômenos na inflamação aguda:

- *Efeitos vasculares*. C3a e C5a aumentam a permeabilidade vascular e causam vasodilatação, induzindo os mastócitos a liberar histamina. Esses produtos do complemento são chamados também de anafilatoxinas porque suas ações mimetizam aquelas dos mastócitos, que constituem os principais causadores celulares das reações alérgicas acentuadas chamadas de anafiláticas (Capítulo 4). O C5a também ativa,

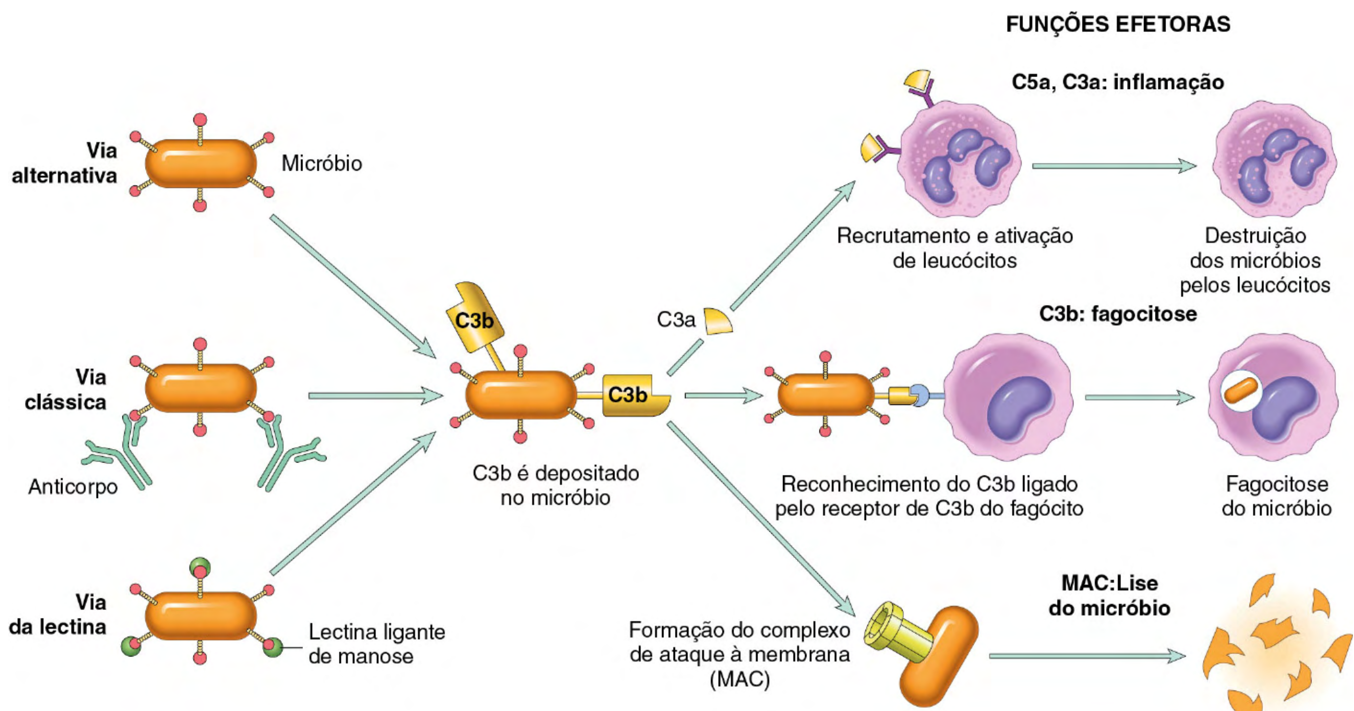


Figura 2-18 Ativação e funções do sistema complemento. A ativação do complemento por diferentes vias leva à clivagem do C3. As funções do sistema complemento são mediadas pelos produtos de degradação do C3 e outras proteínas do complemento e pelo complexo de ataque à membrana (MAC).

em neutrófilos e macrófagos, a via da lipoxigenase do metabolismo do AA, causando a liberação de mais mediadores inflamatórios.

- *Ativação, adesão e quimiotaxia dos leucócitos.* O C5a e, em menor grau, C3a e C4a, ativa os leucócitos, aumentando sua adesão ao endotélio, e é um potente agente quimiotático para neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos.
- *Fagocitose*. O C3b e seu produto proteolítico inativo iC3b, quando fixados à superfície bacteriana, atuam como opsoninas, favorecendo a fagocitose por neutrófilos e macrófagos, os quais expressam receptores para esses produtos do complemento.
- O MAC, feito de múltiplas cópias do componente final, C9, destrói algumas bactérias (especialmente *Neisseria*), criando poros que rompem o equilíbrio osmótico.

A ativação do complemento é estreitamente controlada por proteínas reguladoras circulantes e associadas às células. A presença desses inibidores nas membranas celulares do hospedeiro protege as células normais da lesão indevida durante as reações contra os micróbios. As deficiências herdadas dessas proteínas leva à ativação espontânea do complemento:

- Uma proteína chamada *inibidor de C1* bloqueia a ativação do C1 e sua deficiência causa o angioedema hereditário, no qual a produção excessiva de cininas secundária à ativação do complemento resulta em edema de vários tecidos, incluindo a laringe.
- Outra proteína chamada *fator acelerador da decomposição* (DAF) normalmente limita a formação de C3 e C5-convertases. Na doença chamada *hemoglobinúria noturna paroxística,* há uma deficiência adquirida de DAF que resulta em lise mediada por complemento dos eritrócitos (mais sensíveis à lise do que a maioria das células nucleadas) (Capítulo 11).
- O *fator H* é uma proteína plasmática que também limita a formação de convertase; sua deficiência está associada a uma doença renal chamada *síndrome urêmica hemolítica* (Capítulo 13), bem como com a permeabilidade vascular espontânea na *degeneração macular* do olho.

Mesmo na presença de proteínas reguladoras, a ativação excessiva ou inapropriada do complemento (p. ex., nas doenças mediadas por anticorpos) pode desarmar os sistemas reguladores e ser responsável por sérias lesões teciduais em uma variedade de distúrbios imunológicos (Capítulo 4).

Sistemas da Coagulação e das Cininas

Algumas das moléculas ativadas durante a coagulação sanguínea são capazes de disparar múltiplos aspectos da resposta inflamatória. O *fator de Hageman* (conhecido também como *fator XII da cascata intrínseca da coagulação*) (Fig. 2-19) é uma proteína sintetizada pelo fígado que circula em forma inativa até encontrar colágeno, membrana basal ou plaquetas ativadas (p. ex., no local da lesão endotelial). O fator de Hageman ativado (fator XIIa) inicia quatro sistemas envolvidos na resposta inflamatória: (1) o sistema de cininas, produzindo cininas vasoativas; (2) o sistema de coagulação, induzindo a ativação de trombina, fibrinopeptídeos e fator X, todos com propriedades inflamatórias; (3) o sistema fibrinolítico, produzindo plasmina e inativando a trombina, e (4) o sistema complemento, produzindo as anafilatoxinas C3a e C5a. Essas são descritas adiante.

- A ativação do *sistema de cininas* leva à formação final de *bradicinina*, a partir do seu precursor circulante, HMWK (Fig. 2-19). Semelhante à histamina, a bradicinina provoca aumento da permeabilidade vascular, dilatação arteriolar, contração do músculo liso dos brônquios e dor quando injetada na pele. As ações da bradicinina são curtas porque ela é rapidamente

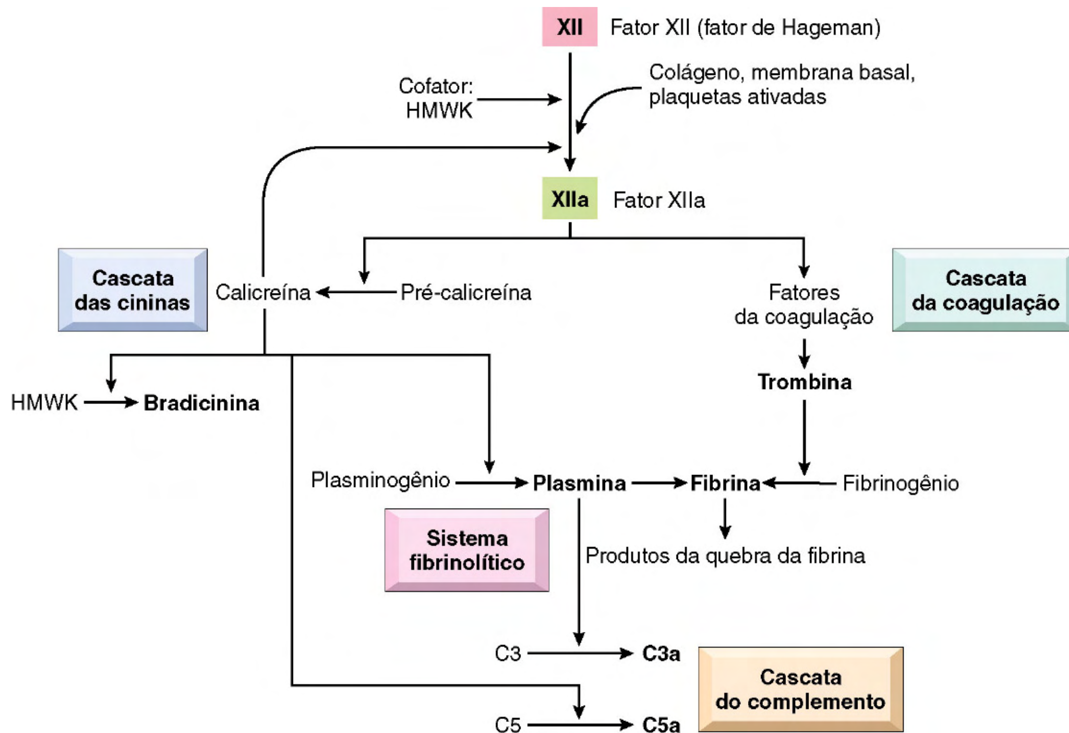


Figura 2-19 Inter-relações entre os quatro sistemas de mediadores plasmáticos desencadeados por ativação do fator XII (fator de Hageman). Ver o texto para detalhes.

degradada por cininases presentes no plasma e nos tecidos. É importante ressaltar que a *calicreína,* um intermediário na cascata de cininas com atividade quimiotática, também é um potente ativador do fator de Hageman e, portanto, é outra ligação entre os sistemas de coagulação e o de cininas.

- No *sistema de coagulação* (Capítulo 3), o fator XIIa direcionando a cascata proteolítica, leva à ativação da trombina, que, então, cliva o fibrinogênio solúvel circulante, produzindo um *coágulo de fibrina* insolúvel. Um intermediário da cascata de coagulação, o *fator Xa* causa o aumento da permeabilidade vascular e emigração dos leucócitos. A trombina participa da inflamação, ligando-se a receptores ativados por protease, expressos nas plaquetas, células endoteliais e em muitos outros tipos celulares. Nas células endoteliais, a ligação da trombina a esses receptores leva à sua ativação e aumento de aderência dos leucócitos. Além disso, durante a clivagem do fibrinogênio, a fibrina gera *fibrinopeptídeos* que aumentam a permeabilidade vascular e são quimiotáticos para os leucócitos. A trombina também cliva o C5, gerando C5a, ligando, portanto, a coagulação com a ativação do complemento.
- Enquanto o fator de Hageman ativado está induzindo a coagulação, ao mesmo tempo ativa o *sistema fibrinolítico*. Esse mecanismo existe para limitar a coagulação, clivando a fibrina, solubilizando, assim, o coágulo de fibrina (Capítulo 3). O *ativador de plasminogênio* (liberado do endotélio, leucócitos e outros tecidos) e a *calicreína* clivam o *plasminogênio*, proteína plasmática que se liga ao coágulo de fibrina em evolução. O produto resultante, a plasmina, é uma protease multifuncional que cliva a fibrina e, portanto, importante na lise dos coágulos. A fibrinólise participa também de várias etapas do fenômeno vascular na inflamação. Por exemplo, os produtos de degradação da fibrina aumentam a permeabilidade vascular, enquanto a plasmina cliva a proteína C3 do complemento, resultando na produção de C3a e aumento da vasodilatação e da permeabilidade vascular. A plasmina pode também ativar o fator de Hageman, amplificando assim todo o conjunto de respostas.

Torna-se evidente, a partir da discussão anterior, que muitas moléculas estão envolvidas nos diferentes aspectos da reação inflamatória, e essas moléculas frequentemente interagem amplificando e se antagonizando umas às outras. A partir dessa quase confusa miscelânea de mediadores químicos, é possível identificar os principais contribuintes aos vários componentes da inflamação aguda (Tabela 2-7). As relativas contribuições dos mediadores individuais das reações inflamatórias aos diferentes estímulos ainda precisam ser totalmente elucidadas. Tal conhecimento poderia ter implicações terapêuticas óbvias porque permitiria a "criação" de antagonistas para as várias doenças inflamatórias.

RESUMO

Mediadores da Inflamação Derivados de Proteínas Plasmáticas

- Proteínas do complemento: a ativação do sistema complemento por micróbios ou anticorpos leva à geração de vários produtos de degradação que são responsáveis pela quimiotaxia dos leucócitos, opsonização e fagocitose de micróbios e outras partículas e destruição celular.
- Proteínas da coagulação: a ativação do fator XII desencadeia a coagulação, as cininas e as cascatas do complemento e ativa o sistema fibrinolítico.
- Cininas: produzidas por clivagem proteolítica dos precursores, modulam a reação vascular e a dor.

Tabela 2-7 Papel dos Mediadores em Diferentes Reações da Inflamação

Componente Inflamatório	Mediadores
Vasodilatação	Prostaglandinas Óxido nítrico Histamina
Aumento da permeabilidade vascular	Histamina e serotonina C3a e C5a (por liberação de aminas vasoativas de mastócitos, outras células) Bradicinina Leucotrienos C_4, D_4, E_4 PAF Substância P
Quimiotaxia, recrutamento e ativação de leucócitos	TNF, IL-1 Quimiocinas C3a, C5a Leucotrieno B_4 Produtos bacterianos (p. ex., peptídios *N*-formil metil)
Febre	IL-1, TNF Prostaglandinas
Dor	Prostaglandinas Bradicinina
Lesão tecidual	Enzimas lisossômicas dos leucócitos Espécies reativas do oxigênio Óxido nítrico

IL-1, interleucina-1; FNT, fator de necrose tumoral; PAF, fator de ativação plaquetária

Mecanismos Anti-inflamatórios

As reações inflamatórias cedem porque muitos mediadores têm curta duração e são destruídos por *enzimas* que os degradam. Além disso, existem vários mecanismos que neutralizam os mediadores inflamatórios e limitam ou terminam a resposta inflamatória. Alguns deles, como as lipoxinas e as proteínas reguladoras do complemento, foram mencionados inicialmente. Macrófagos ativados e outras células secretam uma citocina, IL-10, cuja principal função é decrescer as respostas dos macrófagos ativados, promovendo assim uma alça negativa do *feedback.* Em uma rara doença hereditária na qual os receptores para IL-10 sofreram mutação, os pacientes afetados desenvolvem grave colite na infância. Outras citocinas anti-inflamatórias incluem o TGF-β, que também é um mediador da fibrose no tecido de reparação após inflamação. As células também expressam várias proteínas intracelulares, como as tirosina fosfatases que inibem os sinais iniciados pelos receptores que reconhecem micróbios e citocinas.

INFLAMAÇÃO CRÔNICA

A inflamação crônica é a inflamação de duração prolongada (semanas a meses ou anos) na qual inflamação ativa, destruição tecidual e reparação por fibrose ocorrem simultaneamente. Ao contrário da inflamação aguda, que é caracterizada pelas alterações vasculares, edema e infiltrado predominantemente neutrofílico, a inflamação crônica caracteriza-se por um conjunto de alterações (Fig. 2-20 e Tabela 2-1):

- *Infiltração de células mononucleares*, incluindo macrófagos, linfócitos e plasmócitos.

- *Destruição tecidual*, francamente induzida pelos produtos das células inflamatórias.
- *Reparo,* envolvendo proliferação de novos vasos (angiogênese) e fibrose.

A inflamação aguda pode progredir para inflamação crônica. Essa transição ocorre quando a resposta aguda não pode ser resolvida ou devido à persistência do agente lesivo ou por causa da interferência com o processo normal de cura. Por exemplo, uma úlcera péptica de duodeno exibe inicialmente inflamação aguda, acompanhada pelos estágios iniciais da resolução. Entretanto, surtos recorrentes de lesão do epitélio duodenal interrompem esse processo resultando em lesão caracterizada por inflamação aguda e crônica (Capítulo 14). Alternativamente, algumas formas de lesão (p. ex., reações imunológicas, algumas infecções virais) engendram uma resposta que envolve inflamação crônica desde o início.

A inflamação crônica origina-se nos seguintes contextos:

- *Infecções persistentes* por microrganismos difíceis de erradicar. Estes incluem micobactérias, *Treponema pallidum* (microrganismo causal da sífilis), certos vírus e fungos, todos tendendo ao estabelecimento de infecções persistentes e a suscitar resposta imune mediada por linfócito T, denominada *hipersensibilidade tardia* (Capítulo 4).
- *Doenças inflamatórias imunomediadas (distúrbios de hipersensibilidade).* As doenças que são causadas por ativação excessiva e inapropriada do sistema imune são reconhecidas como importantes problemas de saúde (Capítulo 4). Sob certas condições, as reações imunes desenvolvem-se contra os próprios tecidos do indivíduo, resultando nas *doenças autoimunes*. Nessas doenças, os autoantígenos suscitam uma reação imune autoperpetuadora que resulta em lesão e inflamação tecidual crônica. A inflamação decorrente de autoimunidade tem papel importante em várias doenças comuns e debilitantes, como artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e psoríase. As respostas imunes contra as substâncias ambientais são a causa das *doenças alérgicas*, como a asma brônquica. As doenças imunomediadas podem mostrar padrões morfológicos mistos de inflamação aguda e crônica porque são caracterizadas por episódios repetidos de inflamação. Como os antígenos desencadeadores não podem ser eliminados, essas doenças tendem a ser crônicas e intratáveis.
- *Exposição prolongada a agentes potencialmente tóxicos*. Os exemplos incluem materiais exógenos não degradáveis, como a sílica particulada que, quando inalada, pode induzir uma resposta inflamatória crônica nos pulmões (silicose, Capítulo 12) e agentes endógenos, como os cristais de colesterol, que podem contribuir para a *aterosclerose* (Capítulo 9).
- Formas leves de inflamação crônica podem ser importantes na patogenia de muitas doenças que não são convencionalmente classificadas como distúrbios inflamatórios. Essas doenças incluem distúrbios neurodegenerativos como a doença de Alzheimer, a aterosclerose, a síndrome metabólica associada ao diabetes tipo 2 e algumas formas de câncer nas quais as reações inflamatórias promovem o desenvolvimento do tumor. Como mencionado inicialmente no capítulo, muitas dessas condições de inflamação podem ser suscitadas pelo reconhecimento do estímulo inicial pelos inflamossomas. O papel da inflamação nessas condições é discutido em capítulos relevantes.

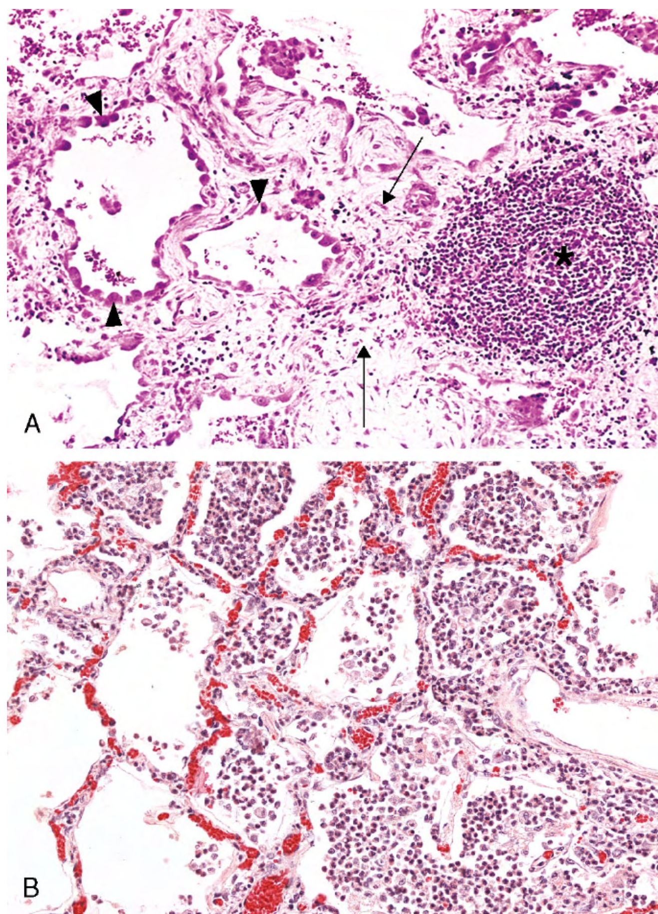


Figura 2-20 A, Inflamação crônica no pulmão mostrando as características histológicas típicas: coleção de células inflamatórias crônicas (*asterisco*), destruição do parênquima, em que os alvéolos normais são substituídos por espaços revestidos por epitélio cuboide (*cabeças de seta*) e substituição por tecido conjuntivo, resultando em fibrose (*setas*). **B,** Em contraste, na inflamação aguda do pulmão (broncopneumonia aguda), os neutrófilos preenchem os espaços alveolares e os vasos sanguíneos estão congestionados.

Células e Mediadores da Inflamação Crônica

A combinação de inflamação prolongada e repetida, destruição e fibrose tecidual que caracterizam a inflamação crônica envolve interações complexas entre as várias populações celulares e seus mediadores secretados. A compreensão da patogenia das reações inflamatórias requer uma apreciação dessas células, suas funções e respostas biológicas.

Macrófagos

Os *macrófagos*, as células dominantes da inflamação crônica, são células teciduais derivadas dos monócitos do sangue circulante, após sua emigração da corrente sanguínea. Os macrófagos estão difusamente dispersos em muitos tecidos conjuntivos e são encontrados também em órgãos como o fígado (onde são chamados de células de Kupffer), baço e linfonodos (chamados histiócitos sinusais), sistema nervoso central (células microgliais) e pulmões (macrófagos alveolares). Em conjunto, essas células constituem o *sistema de fagócitos mononucleares*, conhecido também pelo antigo nome de sistema reticuloendotelial. Em todos os tecidos, os macrófagos atuam como filtros para materiais particulados, micróbios e células senescentes, bem como células

efetoras que eliminam micróbios nas respostas imune humoral e celular (Capítulo 4).

Os monócitos se originam de precursores na medula óssea e circulam no sangue por cerca de um dia. Sob a influência das moléculas de adesão e das quimiocinas, eles começam a migrar para o local da lesão dentro de 24-48 horas após o início da inflamação aguda, como descrito previamente. Quando os monócitos alcançam o tecido extravascular, sofrem transformação em macrófagos maiores, de meia-vida mais longa e capacidade maior para fagocitose do que os monócitos sanguíneos.

Os macrófagos são ativados por diversos estímulos para realizarem uma gama de funções. Foram descritas duas principais vias de ativação de macrófagos, a *clássica* e a *alternativa* (Fig. 2-21):

- A *ativação clássica dos macrófagos* é induzida por produtos microbianos como endotoxinas, pelos sinais derivados da célula T, principalmente a citocina IFN-γ, e por substâncias estranhas que incluem cristais e material particulado. Os macrófagos classicamente ativados produzem enzimas lisossômicas, NO e ERO, todas aumentando sua habilidade em destruir organismos fagocitados e secretando citocinas que estimulam a inflamação. Esses macrófagos são muito importantes na defesa do hospedeiro contra micróbios ingeridos e em muitas reações inflamatórias crônicas.
- A *ativação alternativa dos macrófagos* é induzida por citocinas diferentes do IFN-γ, como IL-4 e IL-13, produzidas pelos linfócitos T e outras células, incluindo mastócitos e eosinófilos. Os macrófagos alternativamente ativados não são ativamente microbicidas; ao contrário, seu principal papel é no reparo tecidual. Eles secretam fatores de crescimento que promovem a angiogênese, ativam fibroblastos e estimulam a síntese de colágeno. Em resposta à maioria dos estímulos lesivos, os macrófagos são inicialmente ativados pela via clássica, destinados a destruir os agentes agressores, e isso é seguido pela ativação alternativa, que inicia o reparo do tecido. No entanto, essa sequência precisa não é bem documentada na maioria das reações inflamatórias.

Os macrófagos têm vários papéis críticos na defesa do hospedeiro e na resposta inflamatória.

- Os macrófagos, como outro tipo de fagócito, os neutrófilos, *ingerem e eliminam micróbios e tecidos mortos.* Como os macrófagos respondem aos sinais de ativação dos linfócitos T, eles são os fagócitos mais importantes na resposta imune adaptativa mediada por célula (Capítulo 4).
- Os macrófagos *iniciam o processo de reparo tecidual* e estão envolvidos na formação de cicatriz e na fibrose.
- Os macrófagos secretam *mediadores da inflamação,* como citocinas (TNF, IL-1, quimiocinas e outras) e eicosanoides. Essas células são, portanto, importantes para o início e a propagação de todas as reações inflamatórias.
- Os macrófagos *expõem antígenos aos linfócitos T e respondem aos sinais das células T*, estabelecendo uma alça de *feedback* essencial para a defesa contra micróbios através de respostas imunes mediadas por célula. As mesmas interações bidirecionais são centrais para o desenvolvimento das doenças inflamatórias crônicas. Os papéis das citocinas nessas interações são discutidos adiante.

Depois que o estímulo inicial é eliminado e a reação inflamatória cessa, os macrófagos morrem ou tomam o caminho dos linfáticos. Entretanto, em áreas de inflamação crônica, persiste o acúmulo de macrófagos devido ao recrutamento contínuo a partir da circulação sanguínea e proliferação local. O IFN-γ pode também induzir a fusão de macrófagos em grandes e multinucleadas células gigantes.

Linfócitos

Os *linfócitos* são mobilizados sob a manifestação de qualquer estímulo imune específico (p. ex., infecções), bem como na

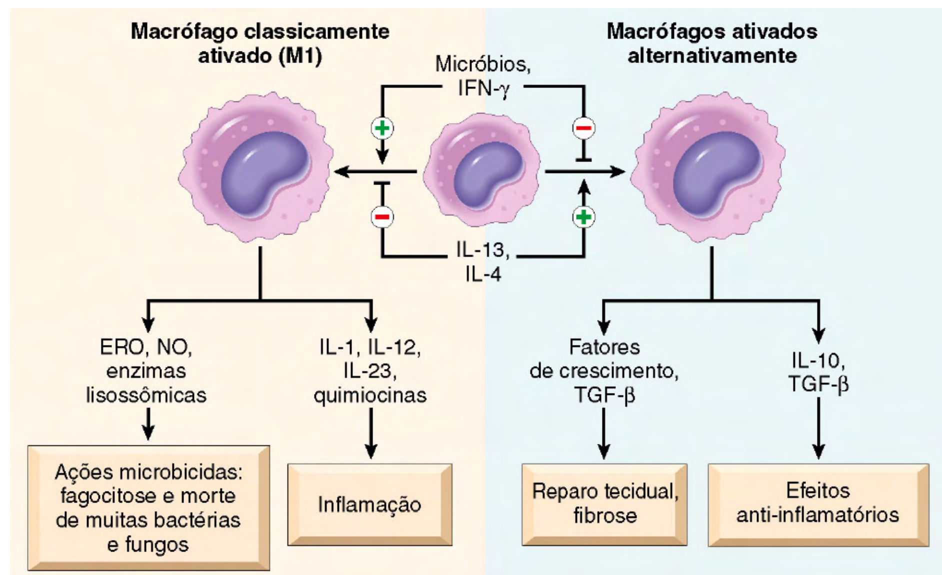


Figura 2-21 Vias de ativação dos macrófagos. Diferentes estímulos ativam monócitos/macrófagos a se desenvolverem em populações funcionalmente distintas. Macrófagos classicamente ativados são induzidos por produtos microbianos e por citocinas, particularmente IFN-γ, e são microbicidas e envolvidos em inflamações potencialmente prejudiciais. Os macrófagos ativados alternativamente são induzidos por IL-4 e IL-13, produzidas por células T_H2 (uma subpopulação de célula T auxiliadora) e outros leucócitos, e são importantes no reparo tecidual e fibrose. IFN-γ, interferon γ; IL-4, IL-13, interleucinas 4 e 13.

inflamação não mediada imunologicamente (p. ex., devido a necrose isquêmica ou trauma) e são os principais orientadores da inflamação em muitas doenças autoimunes e inflamatórias crônicas. A ativação de linfócitos B e T é parte da resposta imune adaptativa em infecções e doenças imunológicas (Capítulo 4). Os linfócitos T e B migram para os locais inflamatórios usando alguns dos mesmos pares de moléculas de adesão e quimiocinas que recrutam outros leucócitos. Nos tecidos, os linfócitos B podem se desenvolver em *plasmócitos,* que secretam anticorpos, e os linfócitos T CD4+ são ativados para secretar citocinas.

Por causa da secreção de citocinas, os linfócitos T CD4+ promovem a inflamação e influenciam a natureza da reação inflamatória. Existem três subgrupos de células T auxiliadoras CD4+ que secretam grupos diferentes de citocinas e suscitam diferentes tipos de inflamação:

- As células T_H1 produzem a citocina IFN-γ que ativa macrófagos na via clássica.
- As células T_H2 secretam IL-4, IL-5 e IL-13, que recrutam e ativam eosinófilos e são responsáveis pela via alternativa de ativação de macrófagos.
- As células T_H17 secretam IL-17 e outras citocinas que induzem a secreção de quimiocinas responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos e monócitos para a reação.

T_H1 e T_H17 estão envolvidas na defesa contra muitos tipos de bactérias e vírus e nas doenças autoimunes. As células T_H2 são importantes na defesa contra parasitas helmintos e na inflamação alérgica. Esses subgrupos de células T e suas funções são descritos em mais detalhes no Capítulo 4.

Linfócitos e macrófagos interagem de modo bidirecional, e essas interações têm um papel importante na inflamação crônica (Fig. 2-22). Os macrófagos apresentam os antígenos às células T, expressam moléculas de membrana (chamadas coestimuladoras) e produzem citocinas (IL-12 e outras) que estimulam as respostas da célula T (Capítulo 4). Os linfócitos T ativados, por sua vez, produzem citocinas, descritas anteriormente, que recrutam e ativam macrófagos e depois promovem mais apresentação do antígeno e mais secreção de citocinas. O resultado é um ciclo de reações celulares que abastece e mantém a inflamação crônica. Em algumas reações inflamatórias crônicas severas, o acúmulo de linfócitos, de células apresentadoras de antígenos e plasmócitos pode assumir as características morfológicas de órgãos linfoides com aparência de linfonodos, contendo centros germinativos bem formados. Esse padrão de organogênese linfoide é observado frequentemente na sinóvia de pacientes com artrite reumatoide e na tireoide de pacientes com tireoidite autoimune.

Outras Células

Os *eosinófilos* são encontrados caracteristicamente nos locais inflamatórios em torno de infecções parasitárias ou como parte de reações imunes mediadas por IgE, tipicamente associadas com as alergias. Seu recrutamento é dirigido por moléculas de adesão semelhantes às usadas pelos neutrófilos e por quimiocinas específicas (p. ex., eotaxina) derivadas de leucócitos e células epiteliais. Os grânulos de eosinófilos contêm a proteína básica principal, uma proteína catiônica altamente carregada que é tóxica para parasitas, mas também causa necrose epitelial.

Os *mastócitos* são células sentinelas amplamente distribuídas nos tecidos conjuntivos por todo o corpo, que podem participar das respostas inflamatórias agudas e crônicas. Em indivíduos atópicos (indivíduos propensos a reações alérgicas), os mastócitos estão "armados" com o anticorpo IgE específico para certos antígenos ambientais. Subsequentemente, quando esses antígenos são encontrados, os mastócitos revestidos pela IgE são induzidos a liberar histamina e metabólitos do AA que suscitam as alterações vasculares iniciais da inflamação aguda. Os mastócitos armados com IgE são figuras centrais nas reações alérgicas, incluindo o choque anafilático (Capítulo 4). Os mastócitos produzem também citocinas, como TNF e quimiocinas, e podem exercer um papel benéfico em algumas infecções.

Um ponto final importante: *embora a presença de neutrófilos seja a marca clássica da inflamação aguda, muitas formas de inflamação crônica podem continuar a mostrar extensos infiltrados neutrofílicos,* como resultado da persistência das bactérias e células necróticas ou dos mediadores produzidos pelos macrófagos. Tais lesões inflamatórias, algumas vezes, são chamadas de "aguda em crônica" — por exemplo, em inflamações de ossos (osteomielite).

Inflamação Granulomatosa

A inflamação granulomatosa é um padrão distintivo de inflamação crônica, caracterizada por agregados de macrófagos ativados

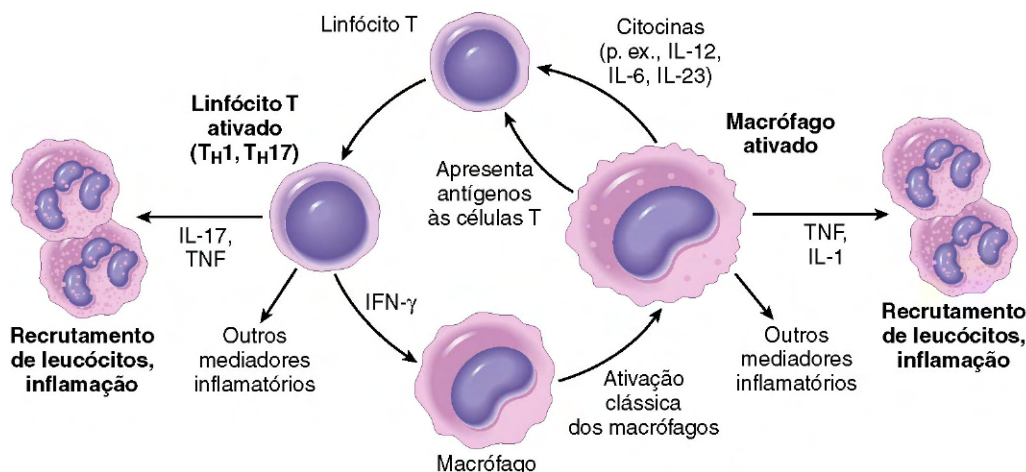


Figura 2-22 Interações macrófago-linfócito na inflamação crônica. Linfócitos e macrófagos ativados estimulam-se entre si e ambos liberam mediadores inflamatórios que influenciam outras células. INF-γ, interferon γ; IL-1, interleucina 1; TNF, fator de necrose tumoral.

com linfócitos esparsos. Os granulomas são encontrados em certos estados patológicos específicos; consequentemente, o reconhecimento do padrão granulomatoso é importante devido ao número limitado de condições (algumas ameaçadoras à vida) que o causam (Tabela 2-8). Os granulomas podem se formar de três modos:

- Nas respostas persistentes de células T a certos microrganismos (como *Mycobacterium tuberculosis, T. pallidum* ou fungos), nos quais as citocinas derivadas de célula T são responsáveis pela ativação crônica do macrófago. *A tuberculose é o protótipo de doença granulomatosa causada por infecção e deveria sempre ser excluída como causa quando os granulomas são identificados.*
- Os granulomas podem também se desenvolver em algumas doenças inflamatórias imunomediadas, principalmente na doença de Crohn, que é um tipo de doença inflamatória intestinal, importante causa de inflamação granulomatosa nos Estados Unidos.
- Os granulomas também são vistos em uma doença de etiologia desconhecida chamada sarcoidose, e podem se desenvolver em resposta a corpos estranhos relativamente inertes (p. ex., sutura ou farpa), formando os conhecidos *granulomas de corpos estranhos.*

Efetivamente, a formação de um granuloma "encerra" o agente ofensor e, portanto, é um mecanismo útil de defesa. Entretanto, a formação do granuloma nem sempre leva à eliminação do agente causal, o qual frequentemente é resistente a destruição ou degradação e, em algumas doenças, como a tuberculose, a inflamação granulomatosa, com fibrose subsequente, pode ser a principal causa da disfunção do órgão.

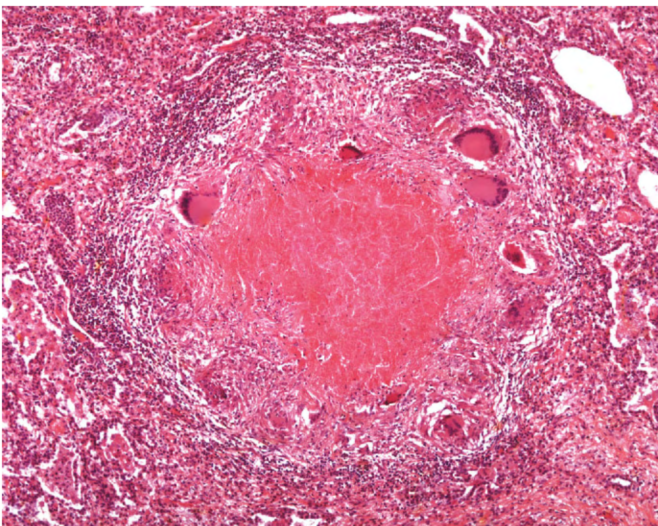


Figura 2-23 Típico granuloma, resultante de infecção com *Mycobacterium tuberculosis*, mostrando área central de necrose caseosa, macrófagos epitelioides ativados, células gigantes e acúmulo periférico de linfócitos.

MORFOLOGIA

Nas preparações com H&E habituais (Fig. 2-23), alguns dos macrófagos ativados nos granulomas exibem citoplasma granular róseo com limites celulares indistintos; esses macrófagos são chamados de **células epitelioides** por sua semelhança com o epitélio. Tipicamente, os agregados de macrófagos epitelioides são circundados por um colar de linfócitos. Os granulomas mais antigos podem ter uma orla de fibroblastos e tecido conjuntivo. Frequentemente, mas não invariavelmente, **células gigantes** multinucleadas com 40-50 μm de diâmetro são encontradas nos granulomas. Elas consistem em uma grande massa de citoplasma e muitos núcleos, e derivam da fusão de múltiplos macrófagos ativados. Nos granulomas associados com certos microrganismos infecciosos (mais classicamente o bacilo da tuberculose), a combinação de hipóxia e lesão por radical livre leva a uma zona central de necrose. Macroscopicamente, essa zona possui aparência granular caseosa e é por isso chamada de **necrose caseosa** (Capítulos 1 e 13). Microscopicamente, esse material necrótico aparece como restos granulares amorfos e eosinofílicos, com perda total de detalhes celulares. Os granulomas associados com doença de Crohn, sarcoidose e reações a corpos estranhos tendem a não exibir centros necróticos e são chamados de "não caseosos". A cura dos granulomas é acompanhada de fibrose, que pode ser bastante extensa.

Tabela 2-8 Exemplos de Doenças com Inflamação Granulomatosa

Doença	Causa	Reação Tecidual
Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis*	Granuloma caseoso (tubérculo): foco de macrófagos ativados (células epitelioides), margeado por fibroblastos, linfócitos, histiócitos, células gigantes do tipo Langhans ocasionais; necrose central com restos granulares amorfos; bacilos álcool-ácido resistentes
Hanseníase	*Mycobacterium leprae*	Bacilos álcool-ácido resistentes em macrófagos, granulomas não caseosos
Sífilis	*Treponema pallidum*	Goma: lesão microscópica a francamente visível, parede de histiócitos encerrando a lesão; infiltrado de plasmócitos; células centrais são necróticas sem perda dos contornos celulares
Doença da arranhadura do gato	Bacilos Gram-negativos	Granuloma arredondado ou estrelado contendo restos granulares centrais e neutrófilos reconhecíveis; células gigantes incomuns
Sarcoidose	Etiologia desconhecida	Granulomas não caseosos com abundância de macrófagos ativados
Doença de Crohn (tipo de doença inflamatória intestinal)	Reação imune contra bactérias intestinais e antígenos próprios	Ocasionais granulomas não caseosos na parede do intestino, com denso infiltrado inflamatório crônico

RESUMO

Características da Inflamação Crônica

- Resposta prolongada do hospedeiro a estímulos persistentes.
- Causada por microrganismos que resistem à eliminação, por respostas imunes a antígenos próprios ou ambientais e por algumas substâncias tóxicas (p. ex., sílica); fundamenta muitas doenças importantes do ponto de vista médico.
- Caracterizadas por inflamação persistente, lesão tecidual, tentativas de reparo por cicatrização e resposta imune.
- Infiltrado celular constituído por macrófagos ativados, linfócitos e plasmócitos, frequentemente com fibrose proeminente.
- Mediada por citocinas produzidas pelos macrófagos e linfócitos (principalmente linfócitos T); as interações bidirecionais entre essas células tendem a amplificar e prolongar a reação inflamatória.

EFEITOS SISTÊMICOS DA INFLAMAÇÃO

Qualquer pessoa que tenha sofrido um episódio severo de doença viral (como influenza) experimentou os efeitos sistêmicos da inflamação, coletivamente chamados de *reação da fase aguda* ou síndrome da resposta inflamatória sistêmica. *As citocinas TNF, IL-1 e IL-6 são os mediadores mais importantes da reação da fase aguda.* Essas citocinas são produzidas pelos leucócitos (e outros tipos celulares) em resposta à infecção ou em reações imunes, sendo liberadas na circulação. O TNF e a IL-1 possuem ações biológicas semelhantes, embora possam diferir em vias sutis (Fig. 2-17). A IL-6 estimula a síntese hepática de várias proteínas plasmáticas, descritas mais adiante.

A resposta da fase aguda consiste em várias alterações clínicas e patológicas:

- A *febre*, caracterizada por elevação da temperatura corporal, é uma das manifestações mais proeminentes na resposta da fase aguda. A febre é produzida em resposta a substâncias chamadas pirogênios, que atuam estimulando a síntese de prostaglandina nas células vasculares e perivasculares do hipotálamo. Os produtos bacterianos, como o lipopolissacarídio (LPS; chamado *pirogênio exógeno*) estimula os leucócitos a liberarem citocinas como IL-1 e TNF (chamados *pirogênios endógenos*) que aumentam os níveis de cicloxigenases que convertem o AA em prostaglandinas. No hipotálamo, as prostaglandinas, especialmente PGE_2, estimulam a produção de neurotransmissores, os quais funcionam para reajustar a temperatura em nível mais alto. Os AINEs, incluindo a aspirina, reduzem a febre, inibindo a cicloxigenase, bloqueando assim a síntese de prostaglandina. Embora a febre seja reconhecida como um sinal de infecção há centena de anos, o propósito dessa reação ainda não é claro. Tem sido mostrado que a temperatura corporal elevada auxilia os anfíbios a repelirem as infecções microbianas e assume-se que a febre faça o mesmo com os mamíferos, embora os mecanismos sejam desconhecidos.
- *Níveis plasmáticos elevados de proteínas da fase aguda*. Essas proteínas plasmáticas são sintetizadas principalmente no fígado e, na inflamação aguda, suas concentrações podem aumentar 100 vezes como parte da resposta ao estímulo inflamatório. Dessas proteínas, as três mais conhecidas são a proteína C reativa (CRP), o fibrinogênio e a proteína amiloide A sérica (SAA). A síntese dessas moléculas pelo hepatócito é estimulada por citocinas, especialmente IL-6. Muitas proteínas da fase aguda, como CRP e SAA, se ligam às paredes celulares microbianas e podem atuar como opsoninas e fixar o complemento, promovendo, então, a eliminação dos micróbios. O fibrinogênio se liga às hemácias e induz a formação de pilhas (*rouleaux*) que sedimentam mais rapidamente na força da gravidade do que hemácias individuais. Essa é a base da medida da velocidade de sedimentação de hemácias (VSH) como um teste simples para a resposta inflamatória sistêmica, causada por qualquer número de estímulos, incluindo LPS. Os níveis séricos elevados de CRP são usados agora como marcador para risco aumentado de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, em pacientes com doença vascular aterosclerótica. Acredita-se que a inflamação esteja envolvida no desenvolvimento da aterosclerose (Capítulo 9) e a CRP aumentada seja um indicador de inflamação.
- A *leucocitose* é uma característica comum das reações inflamatórias, especialmente aquelas induzidas por infecções bacterianas (Tabela 11-6, Capítulo 11). A contagem de leucócitos costuma subir para 15.000-20.000 células/ml, mas às vezes pode alcançar níveis extraordinariamente altos como 40.000-100.000 células/ml. Essas elevações extremas são chamadas de *reações leucemoides* porque são semelhantes às contagens de leucócitos obtidas na leucemia. A leucocitose ocorre inicialmente devido à liberação acelerada de células do *pool* de reserva pós-mitótico da medula óssea (causada por citocinas, incluindo TNF e IL-1) e está associada a uma elevação do número de neutrófilos mais imaturos no sangue ("desvio para a esquerda"). Uma infecção prolongada também estimula a produção de fatores estimuladores de colônia (CSFs), levando a aumento da saída de leucócitos da medula óssea, para compensar a perda dessas células na reação inflamatória. A maioria das infecções bacterianas induz a um aumento da contagem de neutrófilos chamado de neutrofilia. Infecções virais, como mononucleose infecciosa, caxumba e sarampo, estão associadas ao aumento do número de linfócitos (linfocitose). Asma brônquica, febre do feno e infestações parasitárias envolvem aumento do número absoluto de eosinófilos, criando uma *eosinofilia*. Certas infecções (febre tifoide e infecções causadas por alguns vírus, riquétsias e certos protozoários) estão paradoxalmente associadas a um número reduzido de leucócitos circulantes (leucopenia), provavelmente devido ao sequestro de linfócitos nos linfonodos, induzido por citocinas.
- Outras manifestações da resposta da fase aguda incluem aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial; redução da sudorese, principalmente devida ao redirecionamento do fluxo sanguíneo para os leitos vasculares cutâneos profundos, a fim de diminuir a perda de calor através da pele; tremores, calafrios (percepção de frio porque o hipotálamo ajusta a temperatura), anorexia, sonolência e mal-estar, provavelmente devido às ações das citocinas nas células cerebrais.
- Em infecções bacterianas graves (sepse), a grande quantidade de produtos bacterianos no sangue ou no tecido extravascular estimula a produção de enorme quantidade de várias citocinas, notavelmente TNF, IL-12 e IL-1. Altos níveis de TNF causam coagulação intravascular disseminada (CID) e distúrbios metabólicos, incluindo acidose e choque hipotensivo. Essa tríade clínica é descrita como *choque séptico*, discutido em mais detalhes no Capítulo 3.

RESUMO

Efeitos Sistêmicos da Inflamação

- Febre: citocinas (TNF, IL-1) estimulam a produção de prostaglandinas no hipotálamo.
- Produção de proteínas de fase aguda: proteína C reativa, outras; síntese estimulada por citocinas (IL-6, outras) atuando nas células hepáticas.
- Leucocitose: citocinas (CSFs) estimulam a produção de leucócitos a partir de precursores na medula óssea.
- Em algumas infecções graves, choque séptico; queda da pressão sanguínea, coagulação intravascular disseminada, anormalidades metabólicas; induzidas por altos níveis de TNF.

Mesmo antes do término da reação inflamatória, o corpo inicia o processo de curar a lesão e restaurar a estrutura e a função normal. Esse processo é chamado de reparo, e envolve proliferação e diferenciação de vários tipos celulares e depósito de tecido conjuntivo. Os defeitos de reparo tecidual têm sérias consequências. De modo oposto, o depósito excessivo de tecido conjuntivo (fibrose) é também causa de anormalidades significativas. Portanto, os mecanismos e a regulação do processo de reparo são de grande importância fisiológica e patológica.

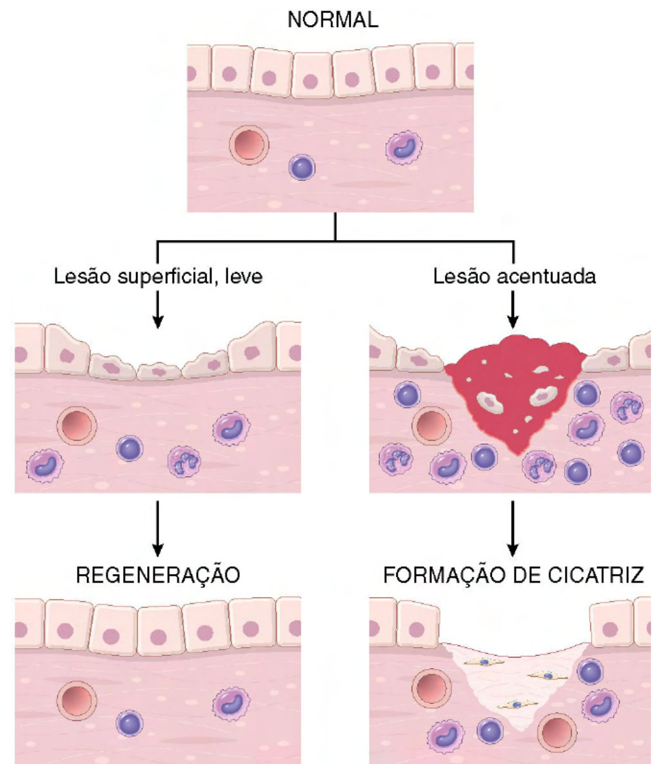


Figura 2-24 Mecanismos de reparo tecidual: regeneração e formação de cicatriz. A resolução ocorre por regeneração após lesão leve, que lesa o epitélio, mas não o tecido conjuntivo subjacente. Na lesão mais severa, com dano ao tecido conjuntivo, o reparo é por formação de cicatriz.

VISÃO GERAL DO REPARO TECIDUAL

A habilidade em reparar a lesão causada por lesões tóxicas e inflamação é crítica para a sobrevivência de um organismo. A resposta inflamatória a micróbios e tecidos lesados não serve apenas para eliminar esses perigos, mas também inicia o processo de reparo. O reparo, muitas vezes chamado de cura, se refere à restauração da arquitetura e função do tecido após a lesão. Ocorre por dois tipos de reações: regeneração do tecido lesado e formação de cicatriz pela deposição de tecido conjuntivo (Fig. 2-24).

- *Regeneração*. Alguns tecidos são capazes de substituir células lesadas e retornar ao estado normal; esse processo é chamado de regeneração. A regeneração ocorre por proliferação de células residuais (não lesadas) que retêm a capacidade de divisão e por substituição de células-tronco teciduais. Constitui a resposta típica a lesão em epitélios que se dividem rapidamente, como na pele e nos intestinos e em alguns órgãos, principalmente no fígado.
- *Formação de cicatriz*. Se os tecidos lesados são incapazes de regeneração ou se as estruturas de suporte do tecido são gravemente lesadas, o reparo ocorre por deposição de tecido conjuntivo (fibrose), um processo que resulta em formação de cicatriz. Embora a cicatriz fibrosa não possa realizar a função das células perdidas do parênquima, ela fornece estabilidade estrutural suficiente para tornar o tecido lesado hábil nas suas funções. O termo *fibrose* é mais frequentemente usado para descrever a extensa deposição de colágeno que ocorre nos pulmões, fígado, rins e outros órgãos, resultante da inflamação crônica, ou no miocárdio após extensa necrose isquêmica (infarto). Se a fibrose se desenvolve em um espaço do tecido ocupado por exsudato inflamatório, ela é chamada de organização (como na pneumonia, no pulmão).

Após muitos tipos comuns de lesão, a regeneração e a formação de cicatriz contribuem em vários graus para o reparo. Ambos os processos envolvem a proliferação de várias células e interações estreitas entre células e matriz extracelular (MEC). A próxima seção discute os princípios da proliferação celular, os papéis dos fatores de crescimento na proliferação de tipos celulares distintos envolvidos no reparo e o papel das células-tronco na homeostasia do tecido. Isso é seguido por um resumo de algumas propriedades importantes da MEC e como ela está envolvida no reparo. Essas seções fornecem a base para uma consideração das características mais importantes da regeneração e cura por formação de cicatriz, concluindo com uma descrição da cura de ferida cutânea e fibrose (cicatrização) em órgãos como ilustrações do processo de reparo.

REGENERAÇÃO CELULAR E TECIDUAL

A regeneração de célula e tecidos lesados envolve a proliferação celular, que é orientada por fatores de crescimento e criticamente dependente da integridade da matriz extracelular. Antes de descrevermos os exemplos de reparo por regeneração, discutiremos os princípios gerais da proliferação celular e as funções da MEC nesse processo.

Controle da Proliferação Celular

Vários tipos celulares proliferam durante o reparo do tecido. Eles incluem as células restantes do tecido lesado (que tentam restaurar a estrutura normal), as células endoteliais (para criar

novos vasos que fornecem nutrientes necessários ao processo de reparo) e fibroblastos (fonte de tecido fibroso que forma a cicatriz para preencher os defeitos que não podem ser corrigidos por regeneração). A proliferação desses tipos celulares é guiada por proteínas chamadas *fatores de crescimento.* A produção de fatores de crescimento polipeptídicos e a habilidade das células de se dividirem em resposta a esses fatores constituem determinantes importantes na adequação do processo de reparo.

O tamanho normal das populações celulares é determinado por um equilíbrio entre proliferação celular, morte celular por apoptose e diferenciação de novas células a partir de células-tronco (Fig. 2-25). Os processos-chave na proliferação celular são a replicação do DNA e a mitose. A sequência de eventos que controlam esses processos é conhecida como *ciclo celular,* descrito em detalhes no Capítulo 5 no contexto do câncer. Neste ponto, é suficiente notar que células que não se dividem estão paradas na fase G_1 ou saíram do ciclo e estão na fase G_0. Os fatores de crescimento estimulam as células a passar da fase G_0 para a fase G_1 e depois para as fases de síntese de DNA (S), G_2 e mitose (M). A progressão dessas fases é regulada por ciclinas, cuja atividade é controlada por cinases ciclina-dependentes. Uma vez as células entrando na fase S, seu DNA é replicado e elas progridem para G2 e mitose.

Capacidades Proliferativas dos Tecidos

A habilidade dos tecidos em se autorreparar é criticamente influenciada por sua capacidade proliferativa intrínseca. Com base nesse critério, os tecidos do corpo são divididos em três grupos.

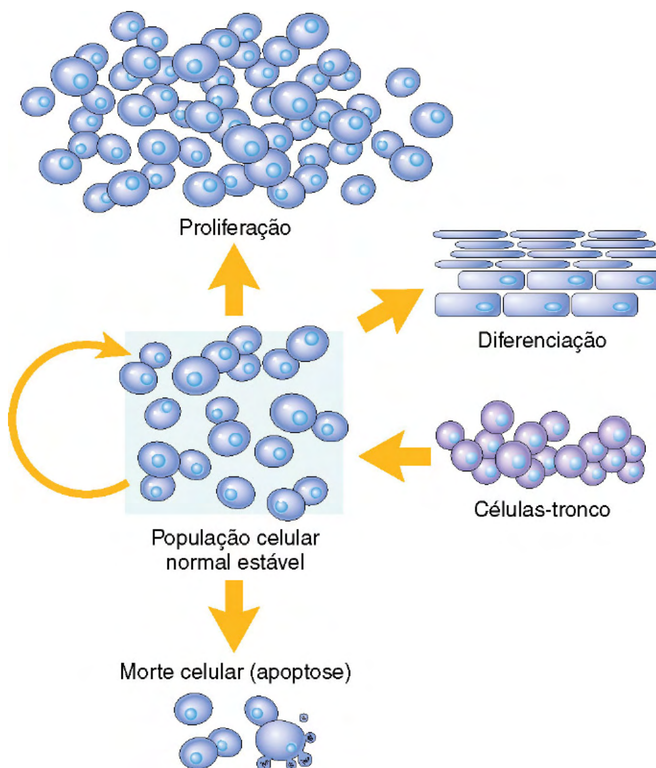


Figura 2-25 Mecanismos que regulam as populações celulares. O número de células pode ser alterado pelo aumento ou pela redução da taxa de surgimento de células-tronco, morte celular por apoptose ou alterações nas taxas de proliferação ou diferenciação.

(Modificada de McCarthy NJ et al: Apoptosis in the development of the imune system: growth factors, clonal selection and bcl-2. Cancer Metastasis Rev 11: 157,1992.)

- *Tecidos lábeis (dividem-se continuamente).* As células desses tecidos são continuamente perdidas e substituídas pela maturação de células-tronco e por proliferação das células maduras. As células lábeis incluem as hematopoiéticas na medula óssea e a maioria dos epitélios de superfície, como o epitélio estratificado escamoso da pele, cavidade oral, vagina e colo uterino; o epitélio cúbico dos ductos das glândulas exócrinas (p. ex., glândulas salivares, pâncreas, vias biliares); o epitélio colunar do trato gastrointestinal, útero e tubas uterinas; e o epitélio de transição do trato urinário. Esses tecidos se regeneram rapidamente após a lesão, já que o *pool* de células-tronco é preservado.
- *Tecidos estáveis.* As células desses tecidos são quiescentes e, em seu estado normal, possuem baixa atividade replicativa. Entretanto, essas células são capazes de proliferar em resposta a lesão ou perda de massa tecidual. As células estáveis constituem o parênquima da maioria dos tecidos sólidos, como fígado, rim e pâncreas. Nesse grupo estão também as células endoteliais, os fibroblastos e as células musculares lisas; a proliferação dessas células é particularmente importante na cura de feridas. Com exceção do fígado, os tecidos estáveis possuem capacidade limitada de regeneração após a lesão.
- *Tecidos permanentes*. As células desses tecidos são consideradas terminalmente diferenciadas e não proliferativas na vida pós-natal. A maioria dos neurônios e as células musculares cardíacas pertence a essa categoria. Assim, uma lesão ao cérebro ou ao coração é irreversível porque os neurônios e os miócitos cardíacos não se regeneram, resultando em cicatriz. Contudo, ocorrem replicação e diferenciação limitada da célula-tronco em algumas áreas do cérebro adulto e existe alguma evidência de que a célula-tronco cardíaca possa proliferar após necrose do miocárdio. Todavia, qualquer que seja a capacidade proliferativa que exista nesses tecidos, ela é insuficiente para regenerar o tecido lesado. O músculo esquelético é classificado como tecido permanente, porém células satélites, aderidas à bainha endomisial, fornecem alguma capacidade regenerativa a esse tecido. Nos tecidos permanentes, o reparo é tipicamente dominado por formação de cicatriz.

Com exceção dos tecidos compostos primariamente por células permanentes que não se dividem (p. ex., músculo cardíaco, nervo), a maioria dos tecidos maduros contém proporções variáveis dos três tipos celulares: células em divisão contínua, células quiescentes que podem retornar ao ciclo celular e células que perderam a habilidade replicativa.

Células-tronco

Na maioria dos tecidos que se dividem, as células maduras são terminalmente diferenciadas e de curta duração. Quando essas células morrem, o tecido é substituído por células geradas das células-tronco e que se diferenciam. Assim, nesses tecidos há um equilíbrio homeostático entre a replicação, a autorrenovação, a diferenciação das células-tronco e a morte das células maduras, totalmente diferenciadas. Essas relações são particularmente evidentes nos epitélios da pele e do trato gastrointestinal, que se dividem continuamente, nos quais as células-tronco localizam-se próximas à camada basal do epitélio e se diferenciam quando migram para camadas superiores do epitélio, antes que morram e se desprendam da superfície.

As células-tronco são caracterizadas por duas propriedades importantes: capacidade de autorrenovação e replicação assimétrica. A

replicação assimétrica significa que, quando uma célula-tronco se divide, uma célula-filha entra na via de diferenciação e origina uma célula madura, enquanto a outra permanece como célula-tronco indiferenciada, retendo sua capacidade de autorrenovação. A autorrenovação permite às células-tronco manter uma população funcional de precursores por longos períodos de tempo. Embora a literatura científica esteja repleta de descrições dos vários tipos de células-tronco, basicamente há duas espécies:

- *Células-tronco embrionárias (células ES)* são as células-tronco mais indiferenciadas, presentes na massa celular interna do blastocisto e que possuem extensa capacidade de renovação. Por isso, podem ser mantidas em cultura por mais de um ano sem sofrer diferenciação. Em condições apropriadas de cultura, as células ES podem ser induzidas a formar células especializadas dos três folhetos germinativos, incluindo neurônios, células cardíacas, hepáticas e células das ilhotas pancreáticas.
- *Células-tronco adultas*, também chamadas células-tronco teciduais, são menos indiferenciadas do que as células ES e encontradas entre células diferenciadas dentro de um órgão ou de um tecido. Embora possuam capacidade de autorrenovação, como as células ES, essa propriedade é muito mais limitada. Além disso, seu potencial de linhagem (habilidade em originar células especializadas) é restrito a algumas ou todas as células diferenciadas do tecido ou órgão onde são encontradas.

Enquanto a função normal das células ES é originar todas as células do corpo, as células-tronco adultas estão envolvidas na homeostasia do tecido. Elas mantêm o tamanho do compartimento em tecidos com alta renovação, como pele, medula óssea, epitélio intestinal e naqueles de baixa renovação celular, como coração e vasos. Apesar do interesse em isolar e infundir células-tronco teciduais para recolocar células especializadas em órgãos como coração (após infarto) e cérebro (após acidente vascular encefálico), as células-tronco teciduais são raras e muito difíceis de isolar. Além disso, elas estão presentes em microambientes especializados, dentro do órgão, chamados de *nichos de células-tronco.* Aparentemente, os sinais de outras células nesses nichos mantêm as células-tronco quiescentes e indiferenciadas. Os nichos têm sido identificados em muitos órgãos. No cérebro, as células-tronco neurais ocorrem na zona subventricular e no giro denteado; na pele, são encontradas no bulbo do folículo piloso, e na córnea são encontradas no limbo.

Provavelmente, as células-tronco mais extensivamente estudadas são as hematopoiéticas, encontradas na medula óssea. Apesar de raras, podem ser purificadas através de seus marcadores de superfície. As células-tronco hematopoiéticas podem ser isoladas da medula óssea, bem como do sangue periférico, após mobilização por administração de certas citocinas, como o fator estimulador de colônia de granulócito (G-CSF). Como bem conhecido, as células-tronco podem originar todas as linhagens celulares sanguíneas e reabastecer continuamente os elementos do sangue quando são consumidos na periferia. Na prática clínica, as células-tronco da medula são usadas para o tratamento de doenças como a leucemia e os linfomas (Capítulo 11). Além das células-tronco hematopoiéticas, a medula óssea contém uma população distinta de células-tronco, conhecidas como *células-tronco mesenquimais*. Essas células podem originar várias células mesenquimais, como condroblastos, osteoblastos e mioblastos, e geram grande interesse pelo seu potencial terapêutico.

A identificação e o isolamento de células-tronco originaram um novo campo, o da *medicina regenerativa*, cujo principal objetivo é o repovoamento de órgãos danificados pelo uso de progênies diferenciadas de células ES ou células-tronco adultas. Como as células ES possuem extensa capacidade de autorrenovação e originam todas as linhagens celulares, são consideradas ideais para o desenvolvimento de células especializadas para as propostas terapêuticas. Entretanto, como as células ES são derivadas de blastocistos humanos (produzidos a partir de fertilização *in vitro)*, sua progênie exibe moléculas de histocompatibilidade (antígeno leucocitário humano [HLA]) (Capítulo 4) dos doadores do óvulo e do espermatozoide e, portanto, podem suscitar rejeição imunologicamente mediada, pelo hospedeiro, como os órgãos transplantados também fazem. Muitos esforços são feitos para a produção de células com potencial de células ES, a partir de tecidos de pacientes. Para realizar esse objetivo, os genes expressos nas células ES e nas células diferenciadas têm sido comparados, e pequena quantidade de genes críticos para as células-tronco ES foi identificada. A introdução de tais genes em células totalmente diferenciadas, como fibroblastos ou células da epiderme, leva, extraordinariamente, à reprogramação do núcleo da célula somática, de tal modo que as células adquirem muitas das propriedades das células ES. Essas células são chamadas de *células-tronco pluripotenciais induzidas* (*células iPS*) (Fig. 2-26). Como as células iPS podem ser derivadas de cada paciente, sua progênie diferenciada poderia enxertar com sucesso e restaurar ou substituir células lesadas ou deficientes do paciente — por exemplo, células β secretoras de insulina de um paciente com diabetes. Apesar de as células iPS apontarem como promessa considerável, seu uso clínico ainda tem de ser provado.

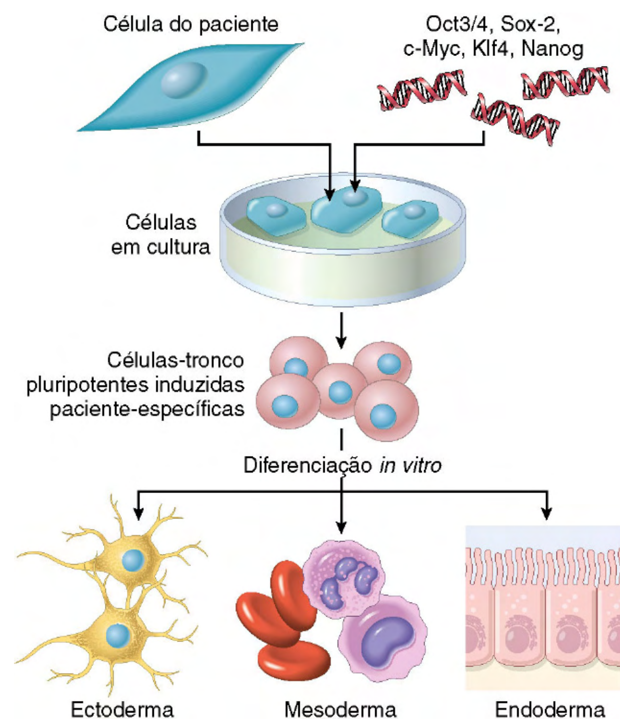


Figura 2-26 Produção de células-tronco pluripotentes (células iPS). Genes que conferem propriedades às células-tronco são introduzidos nas células diferenciadas do paciente, originando células-tronco que podem ser induzidas a se diferenciar em várias linhagens.

RESUMO

Proliferação Celular, Ciclo Celular e Células-tronco

- A regeneração de tecidos é orientada pela proliferação de células não lesadas (residuais) e substituição a partir de células-tronco.
- A proliferação celular ocorre quando células quiescentes entram no ciclo celular. O ciclo celular é estreitamente regulado por ativadores e inibidores, e contém pontos de controle intrínsecos que evitam a replicação de células anormais.
- Os tecidos são divididos em lábeis, estáveis e permanentes, de acordo com a capacidade proliferativa de suas células.
- Os tecidos que se dividem continuamente (lábeis) contêm células maduras capazes de se dividir e células-tronco que se diferenciam para substituir as células perdidas.
- As células-tronco de embriões (células ES) são pluripotentes; os tecidos adultos, particularmente a medula óssea, contêm células-tronco adultas capazes de regenerar múltiplas linhagens celulares.
- As células-tronco pluripotentes induzidas (células iPS) são obtidas através da introdução de genes característicos de células ES em células maduras. As células iPS adquirem muitas características de células-tronco.

Fatores de Crescimento

A maioria dos fatores de crescimento são proteínas que estimulam a sobrevivência e a proliferação de várias células e podem promover migração, diferenciação e outras respostas celulares. Os fatores de crescimento induzem a proliferação celular através da ligação a receptores específicos e influenciam a expressão de genes cujos produtos possuem várias funções: eles promovem a entrada das células no ciclo celular; atenuam bloqueios na progressão do ciclo celular (promovendo, assim, a replicação), impedem a apoptose e aumentam a síntese de proteínas celulares, na preparação para a mitose. A principal atividade dos fatores de crescimento é estimular a função dos genes de controle do crescimento, muitos dos quais são chamados de *proto-oncogenes* porque suas mutações levam a proliferação celular descontrolada, característica do câncer (oncogênese) (Capítulo 5).

Existe uma vasta (e sempre crescente) lista de fatores de crescimento conhecidos. Na discussão que se segue, em vez de uma exaustiva catalogação, focalizaremos apenas moléculas selecionadas que contribuem para o reparo tecidual (Tabela 2-9). Muitos dos fatores de crescimento envolvidos no reparo são produzidos por macrófagos e linfócitos que são recrutados no local da lesão ou são ativados no local como parte do processo inflamatório. Outros fatores são produzidos por células do parênquima ou por células do estroma (tecido conjuntivo) em resposta a lesão. Iniciaremos a discussão descrevendo os princípios gerais das ações dos fatores de crescimento. Retornaremos aos papéis de fatores de crescimento individuais no processo de reparo adiante no capítulo.

Mecanismos de Sinalização dos Receptores dos Fatores de Crescimento

A maioria dos fatores de crescimento tem como função a ligação a receptores específicos de superfície celular e o desencadeamento de sinais bioquímicos nas células. As principais vias de sinalização intracelular, induzidas pelos receptores de fatores de crescimento, são semelhantes àquelas de muitos outros receptores celulares que reconhecem os ligantes extracelulares. Em geral, esses sinais levam a ativação ou repressão da expressão do gene. A sinalização pode ocorrer diretamente na mesma célula que produz o fator (sinalização autócrina), entre células adjacentes (sinalização parácrina) ou a grandes distâncias (sinalização endócrina).

As proteínas receptoras geralmente estão localizadas na superfície celular, mas podem ser intracelulares; nesse caso, os ligantes precisam ser suficientemente hidrofóbicos para entrar na célula (p. ex., vitamina D ou os hormônios tireoidianos e os esteroides). De acordo com suas principais vias de transdução de sinal, os receptores de membrana plasmática são classificados em três tipos principais, listados na Tabela 2-10.

- *Receptores com atividade intrínseca de tirosina-cinase.* A ligação do ligante à porção extracelular do receptor induz a dimerização e subsequente fosforilação das subunidades do receptor. Uma vez fosforilados, os receptores podem se ligar e ativar outras proteínas intracelulares (p. ex., RAS fosfatidil inositol 3-cinase [PI3], fosfolipase Cγ [PLCγ]) e ativar uma cascata de sinais que levam à proliferação celular ou à indução de vários programas transcricionais.
- *Receptores acoplados à proteína G.* Esses receptores contêm sete segmentos α-hélices transmembrana e são também conhecidos como receptores transmembrana 7. Após a ligação com o ligante, os receptores se associam com as proteínas de ligação (proteínas G) ao trifosfato de guanosina (GTP). As proteínas G contêm o difosfato de guanosina, e a ligação dos receptores promove a troca de GDP por GTP, resultando em ativação das proteínas. Entre as várias vias de sinalização ativadas por receptores acoplados à proteína G estão as que envolvem o AMP cíclico (cAMP) e a de geração de trifosfato de inositol-1,4,5 (IP_3), que libera cálcio do retículo endoplasmático. Os receptores dessa categoria constituem a maior família de receptores de membrana plasmática (mais de 1.500 membros já foram identificados).
- *Receptores sem atividade enzimática intrínseca.* São usualmente moléculas monoméricas transmembrana com um domínio extracelular de ligação ao ligante; a interação do ligante induz uma alteração da estrutura intracelular, permitindo a associação com cinases proteicas chamadas Janus cinases (JAKs). A fosforilação das JAKs ativa fatores de transcrição citoplasmáticos chamados STATs (transdutores de sinais e ativadores de transcrição) que se lançam no núcleo e induz a transcrição de genes-alvo.

RESUMO

Fatores de Crescimento, Receptores e Sinal de Transdução

- Os fatores de crescimento polipeptídicos atuam de maneira autócrina, parácrina e endócrina.
- Os fatores de crescimento são produzidos transitoriamente em resposta ao estímulo externo e atuam por ligação a receptores celulares. As diferentes classes de receptores para fatores de crescimento incluem os receptores com atividade intrínseca de cinase, receptores acoplados à proteína G e receptores sem atividade intrínseca de cinase.
- Fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento do hepatócito

Tabela 2-9 Fatores de Crescimento Envolvidos na Regeneração e no Reparo

Fator de Crescimento	Fontes	Funções
Fator de crescimento epidérmico (EGF)	Macrófagos ativados, glândulas salivares, queratinócitos e muitas outras células	Mitogênico para queratinócitos e fibroblastos; estimula a migração de queratinócitos e formação do tecido de granulação
Fator de crescimento transformador (TGF-α)	Macrófagos ativados, queratinócitos, muitos outros tipos celulares	Estimula a proliferação de hepatócitos e muitas outras células epiteliais
Fator de crescimento do hepatócito (fator dispersante)	Fibroblastos, células do estroma do fígado, células endoteliais	Aumenta a proliferação de hepatócitos e outras células epiteliais; aumenta a motilidade celular
Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)	Células mesenquimais	Estimula a proliferação de células endoteliais; aumenta a permeabilidade vascular
Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)	Plaquetas, macrófagos, células endoteliais, células musculares lisas, queratinócitos	Quimiotático para neutrófilos, macrófagos, fibroblastos e células musculares lisas; ativa e estimula a proliferação de fibroblastos, células endoteliais e outras; estimula a síntese de proteínas da MEC
Fator de crescimento dos fibroblastos (FGFs), incluindo ácido (FGF-1) e básico (FGF-2)	Macrófagos, mastócitos, células endoteliais, muitos outros tipos celulares	Quimiotático e mitogênico para fibroblastos; estimula a angiogênese e a síntese de proteínas da MEC
Fator de crescimento transformador β (TGF-β)	Plaquetas, linfócitos T, macrófagos, células endoteliais, queratinócitos, células musculares lisas, fibroblastos	Quimiotático para leucócitos e fibroblastos; estimula a síntese de proteínas da MEC; suprime a inflamação aguda
Fator de crescimento de queratinócitos (KGF) (isto é, FGF-7)	Fibroblastos	Estimula migração, proliferação e diferenciação de queratinócitos

(HGF), se ligam a receptores com atividade intrínseca de cinase, desencadeando uma cascata de eventos através das MAP-cinases, culminando em ativação do fator de transcrição e replicação de DNA.

- Os receptores acoplados à proteína G produzem múltiplos efeitos através das vias cAMP e do Ca^{2+}. As quimiocinas utilizam esses receptores.
- As citocinas geralmente se ligam a receptores sem atividade cinase; tais receptores interagem com fatores de transcrição citoplasmáticos que se movem para o núcleo.
- A maioria dos fatores de crescimento possui múltiplos efeitos, como migração e diferenciação celulares, estimulação da angiogênese e da fibrogênese, além da proliferação celular.

Papel da Matriz Extracelular no Reparo Tecidual

O reparo tecidual não depende apenas da atividade dos fatores de crescimento, mas também das interações entre as células e os componentes da MEC. A MEC é um complexo de várias proteínas que se arranjam em uma rede que circunda as células e constitui uma proporção significativa em qualquer tecido. *A MEC sequestra água, proporcionando turgor aos tecidos moles e minerais que dão rigidez ao osso. Ela regula também a proliferação, o movimento e a diferenciação das células que vivem no seu interior, fornecendo um substrato para a adesão e a migração celulares, e funcionando como reservatório para os fatores de crescimento.* A MEC está em constante remodelamento; sua síntese e degradação acompanham a morfogênese, a cura de feridas, a fibrose crônica, a invasão e a metástase de tumores.

Tabela 2-10 Principais Vias de Sinalização Usadas pelos Receptores de Superfície Celular

Classe de Receptor	Ligantes	Mecanismo(s) de Sinalização
Receptores com atividade intrínseca de tirosina-cinase	EGF, VEGF, FGF, HGF	Ligação do ligante a uma cadeia do receptor ativa a tirosina-cinase na outra cadeia, resultando em ativação de múltiplas cascatas seguintes de sinalização (RAS-MAP cinase, PI-3 cinase, PLC-γ) e ativação de vários fatores de transcrição
Receptores acoplados à proteína G transmembrana-sete (GPCRs)	Múltiplos mediadores inflamatórios, hormônios, todas as quimiocinas	Ligação do ligante induz a troca do GDP associado à forma inativa da proteína G para a forma ativa GTP; ativa o cAMP; influxo de Ca^{2+} resultando em aumento da motilidade celular; múltiplos outros efeitos
Receptores sem atividade enzimática intrínseca	Muitas citocinas incluindo interferons, hormônio do crescimento, CSFs, EPO	Ligação do ligante recruta as cinases (p. ex., Janus cinases [JAKs] que fosforilam e ativam fatores de transcrição (p. ex., transdutores de sinais e ativadores de transcrição [STATs]

cAMP, monofosfato cíclico de adenosina; CSFs, fatores estimuladores de colônias; EGF, fator de crescimento epidérmico; EPO, epopoietina; FGF, fator de crescimento de fibroblasto; GDP, difosfato de guanosina; GTP, trifosfato de guanosina; HGF, fator de crescimento de hepatócito; PI3, fosfatidil inositol-3; MAP, proteína associada a microtúbulo; PLC-γ, fosfolipase Cγ; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.

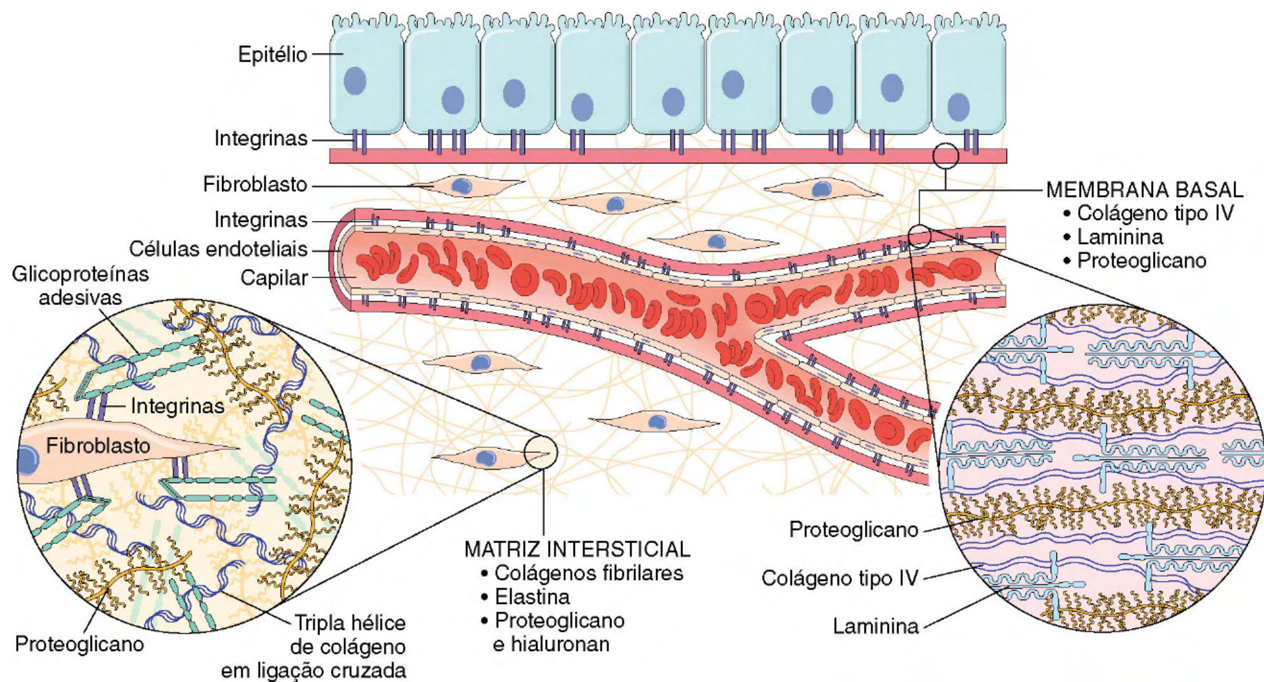


Figura 2-27 Principais componentes da matriz extracelular (MEC), incluindo colágenos, proteoglicanos e glicoproteínas adesivas. Embora haja alguma sobreposição em seus constituintes, as membranas basais e a MEC intersticial possuem arquitetura e composição geral distintas. Tanto as células epiteliais quanto as mesenquimais (p. ex., fibroblastos) interagem com a MEC através das integrinas. Para simplificação, muitos componentes da MEC (p. ex., elastina, fibrilina, hialuronan, sindecan) não estão incluídos.

A MEC ocorre em duas formas básicas: matriz intersticial e membrana basal (Fig. 2-27).

- *Matriz intersticial*: Essa forma de MEC está presente nos espaços entre as células do tecido conjuntivo e entre as estruturas de suporte vasculares e músculo liso. Essa matriz é sintetizada por células mesenquimais (p. ex., fibroblastos) e tende a formar um gel amorfo tridimensional. Seus principais constituintes são os colágenos fibrilares e não fibrilares, bem como fibronectina, elastina, proteoglicanos, hialuronatos e outros elementos.
- *Membrana basal:* O arranjo aparentemente ao acaso de matriz intersticial nos tecidos conjuntivos torna-se altamente organizado em torno das células epiteliais, endoteliais e células musculares lisas, formando a membrana basal especializada. A membrana basal situa-se abaixo dos epitélios e é sintetizada pelo epitélio e as células mesenquimais subjacentes; ela tende a formar uma rede semelhante a uma tela de arame. Seus principais constituintes são o colágeno não fibrilar tipo IV e a laminina (ver adiante).

Componentes da Matriz Extracelular

Existem três componentes básicos da MEC: (1) as proteínas fibrosas estruturais, como os colágenos e as elastinas, que conferem resistência à tensão e flexibilidade; (2) géis hidratados, como os proteoglicanos e o hialuronan, que permitem elasticidade e lubrificação; e (3) glicoproteínas de adesão, que conectam os elementos da matriz uns aos outros e às células (Fig. 2-27).

Colágeno

Os colágenos são compostos de três cadeias polipeptídicas separadas trançadas em hélice tripla. Aproximadamente 30 tipos de colágeno já foram identificados, alguns dos quais únicos para células e tecidos específicos. Alguns tipos de colágeno (p. ex., tipos I, II, III e V) formam fibrilas por causa das ligações cruzadas das triplas hélices. Os colágenos fibrilares constituem a maior parte do tecido conjuntivo da cura de feridas e particularmente das cicatrizes. A resistência dos colágenos fibrilares à tensão se origina das suas ligações cruzadas, resultantes das ligações covalentes catalisadas pela enzima lisil-oxidase. Esse processo é dependente da vitamina C; portanto, indivíduos com deficiência dessa vitamina possuem deformidades esqueléticas, facilidade de sangramentos por causa do enfraquecimento da membrana basal da parede vascular e deficiência na cicatrização de feridas. Os defeitos genéticos desses colágenos causam doenças como a osteogênese imperfeita e a síndrome de Ehlers-Danlos. Os outros colágenos são não fibrilares e formam a membrana basal (tipo IV) ou são componentes de outras estruturas, como os discos intervertebrais (tipo IX) ou componentes da junção dermoepidérmica (tipo VII).

Elastina

O tecido elástico confere habilidade ao tecido de se expandir e retrair após estresse físico, retornando à estrutura original, o que é especialmente importante na parede dos grandes vasos (que devem se acomodar com o fluxo pulsátil), assim como no útero, na pele e nos ligamentos. Morfologicamente, as fibras elásticas consistem em um eixo central de elastina circundado por uma rede periférica da glicoproteína fibrilina. Defeitos na síntese de fibrilina causam anormalidades esqueléticas e paredes aórticas enfraquecidas (como na síndrome de Marfan, discutida no Capítulo 6).

Proteoglicanos e Hialuronan

Os proteoglicanos formam géis compressíveis altamente hidratados que conferem elasticidade e lubrificação

(como na cartilagem das articulações). Consistem em polissacarídeos longos, chamados de glicosaminoglicanos ou mucopolissacarídeos (os exemplos são dermatan sulfato e heparan sulfato), ligados a uma proteína central. O hialuronan (também chamado de ácido hialurônico), um grande mucopolissacarídeo sem a proteína central, é também um importante constituinte da MEC que se liga à água e forma uma matriz gelatinosa, viscosa. Além de fornecer compressibilidade aos tecidos, os proteoglicanos servem também como reservatórios para fatores de crescimento secretados na MEC (p. ex., fator de crescimento fibroblástico [FGF] e HGF). Alguns proteoglicanos são proteínas integrais de membrana celular, tendo papéis na proliferação, migração e adesão celulares — por exemplo, por ligação aos fatores de crescimento e quimiocinas, e fornecendo concentrações locais desses mediadores.

Glicoproteínas de Adesão e Receptores de Adesão

As glicoproteínas de adesão e os receptores de adesão são moléculas estruturalmente diferentes, envolvidas na adesão célula-célula, na ligação das células com a MEC e na ligação entre os componentes da MEC. As glicoproteínas de adesão incluem a fibronectina (principal componente da MEC intersticial) e a laminina (principal componente da membrana basal); elas são descritas aqui como protótipos de um grupo total. Os receptores de adesão, também conhecidos como moléculas de adesão celular (CAMs), estão agrupados em quatro famílias — imunoglobulinas, caderinas, selectinas e integrinas —, das quais apenas as integrinas são discutidas aqui.

- A *fibronectina* é um grande heterodímero ligado por pontes dissulfeto (450 kDa), sintetizada por várias células, incluindo fibroblastos, monócitos e endotélio, que existe nas formas plasmática e tecidual. As fibronectinas possuem domínios específicos que se ligam a um amplo espectro de componentes da MEC (p. ex., colágeno, fibrina, heparina, proteoglicanos), podendo também aderir a integrinas celulares através do tripeptídeo arginina-glicina-ácido aspártico (RGD). A fibronectina tecidual forma agregados fibrilares nos locais de cura de feridas; a fibronectina plasmática se liga à fibrina dentro do coágulo sanguíneo que se forma na ferida, fornecendo substrato para deposição de MEC e reepitelização.
- A *laminina* é um heterodímero em forma de cruz, de 820 kDa, que conecta as células aos componentes da MEC, como o colágeno tipo IV e o heparan sulfato. Além de mediar a adesão à membrana basal, a laminina pode também modular a proliferação, a diferenciação e a motilidade celulares.
- As *integrinas* pertencem a uma família de cadeias de glicoproteínas heterodiméricas transmembrana que foram introduzidas no contexto da adesão dos leucócitos ao endotélio. Elas também constituem os principais receptores celulares para os componentes da MEC, como fibronectinas e lamininas. Já havíamos discutido algumas das integrinas como moléculas de superfície dos leucócitos que medeiam a adesão firme e a transmigração através do endotélio, em locais de inflamação, e as encontraremos de novo quando discutirmos a agregação das plaquetas no Capítulo 3. As integrinas estão presentes na membrana plasmática da maioria das células, com exceção dos eritrócitos. Elas se ligam a muitos componentes da MEC através dos motivos RGD, iniciando as cascatas de sinalização que influenciam a locomoção, a proliferação e a diferenciação das células. Seus domínios intracelulares se ligam a filamentos de actina, influenciando, assim, a forma e a motilidade celulares.

Funções da Matriz Extracelular

A MEC faz muito mais do que preencher os espaços em torno das células. Suas várias funções incluem:

- *Suporte mecânico* para a ancoragem da célula e migração celular, e manutenção da polaridade celular.
- *Controle da proliferação celular* por se ligar e exibir fatores de crescimento e por sinalização através de receptores celulares da família das integrinas. O tipo de proteína da MEC pode influenciar o grau de diferenciação das células, agindo em grande parte através de integrinas de superfície celular.
- *Arcabouço para renovação tecidual*. A manutenção da estrutura normal do tecido requer uma membrana basal ou um arcabouço de estroma. A integridade da membrana basal ou do estroma de células parenquimatosas é, portanto, crítica para a regeneração organizada dos tecidos. Assim, embora células lábeis e estáveis sejam capazes de regeneração, o rompimento dessas matrizes resulta em falha na regeneração, e o reparo é feito por cicatriz (Fig. 2-24).
- *Estabelecimento de microambientes teciduais*. A membrana basal funciona como limite entre o epitélio e o tecido conjuntivo subjacente e forma também parte do aparelho de filtração no rim.

RESUMO

Matriz Extracelular e Reparo Tecidual

- A MEC consiste em *matriz intersticial* entre as células, formada por colágeno e várias glicoproteínas, e *membranas basais* abaixo dos epitélios e circundando os vasos, composta de colágeno não fibrilar e laminina.
- A MEC tem várias funções importantes:
  - Fornece suporte mecânico aos tecidos; esse é o papel dos colágenos e da elastina.
  - Funciona como substrato para o crescimento celular e a formação de microambientes teciduais.
  - Regula a proliferação e a diferenciação celulares; os proteoglicanos se ligam a fatores de crescimento e os exibem em altas concentrações; a fibronectina e a laminina estimulam as células através dos receptores de integrinas.
- A regeneração tecidual requer MEC intacta e, se houver lesão à MEC, o reparo é feito apenas por formação de cicatriz.

Tendo descrito os componentes básicos do reparo tecidual, prosseguiremos a discussão do reparo por regeneração e por formação de cicatriz.

Papel da Regeneração no Reparo Tecidual

A importância da regeneração na substituição de tecidos lesados varia nos diferentes tipos de tecidos e com a gravidade da lesão.

- Em tecidos lábeis, como o epitélio do trato gastrointestinal e da pele, as células lesadas são rapidamente substituídas por proliferação das células residuais e diferenciação das células-tronco do tecido fornecida pela membrana basal intacta. Os fatores de crescimento envolvidos nesses processos não estão definidos. A perda de células sanguíneas é corrigida

pela proliferação de progenitores hematopoiéticos presentes na medula óssea e em outros tecidos, orientada pelas CSFs, que são produzidas em resposta à redução do número de células sanguíneas.

- A regeneração tecidual pode ocorrer em parênquimas de órgãos com populações celulares estáveis, mas, com exceção do fígado, normalmente é um processo limitado. O pâncreas, a adrenal, a tireoide e os pulmões possuem alguma capacidade regenerativa. A remoção cirúrgica de um rim induz uma resposta compensatória do rim contralateral que consiste em hipertrofia e hiperplasia das células dos ductos proximais. Os mecanismos que geram essa resposta não estão compreendidos.
- A resposta regenerativa do fígado que ocorre após remoção cirúrgica de tecido hepático é única e notável entre todos os órgãos. Cerca de 40-60% do fígado pode ser removido em um procedimento chamado transplante de doador vivo, no qual uma porção do fígado é retirada de uma pessoa saudável e transplantada para um paciente receptor com doença hepática em fase terminal (Fig. 2-28) ou após hepatectomia parcial realizada para remoção de tumor. Em ambas as situações, a remoção do tecido desencadeia uma resposta proliferativa dos hepatócitos restantes (normalmente quiescentes) e uma subsequente replicação de células hepáticas não parenquimatosas. Em sistemas experimentais, a replicação dos hepatócitos após hepatectomia parcial é iniciada por citocinas (p. ex., TNF, IL-6) que preparam as células para a replicação estimulando a transição no ciclo celular de G_0 para G_1. A progressão através do ciclo celular é dependente da atividade de fatores de crescimento, como o HGF (produzido por fibroblastos, células endoteliais e células hepáticas não parenquimatosas) e fatores da família EGF, que incluem o fator de crescimento transformador α (TGF-α), produzido por muitos tipos celulares.

Um ponto digno de ênfase é que *extensa regeneração ou hiperplasia compensatória pode ocorrer apenas se a trama de tecido conjuntivo residual estiver estruturalmente intacta. Ao contrário, se todo o tecido é lesado por infecção ou inflamação, a regeneração é incompleta e feita por cicatrização.* Por exemplo, a destruição extensa do fígado com colapso da trama de reticulina, como ocorre no abscesso hepático, leva à formação de cicatriz, mesmo que as células hepáticas possuam capacidade de se regenerar.

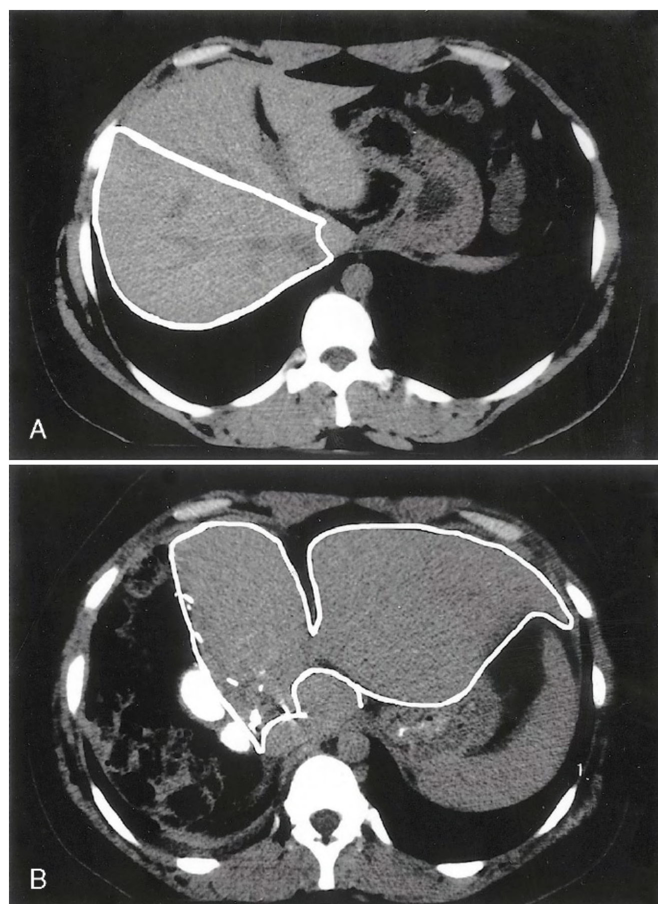


Figura 2-28 Regeneração do fígado. Imagem de tomografia computadorizada do fígado de um doador no transplante de fígado de doador vivo. **A**, Fígado do doador antes da operação. Notar o lobo direito (contornado) que será retirado e usado como transplante. **B,** Imagem do mesmo fígado, uma semana após a retirada do lobo direito; observar o aumento do lobo esquerdo (contornado) sem novo crescimento do lobo direito.
(Cortesia de R. Troisi, MD, Ghent University, Flanders, Bélgica.)

FORMAÇÃO DA CICATRIZ

Como discutido inicialmente, se a lesão do tecido é grave ou crônica e resulta em dano às células do parênquima e do tecido conjuntivo ou se células que não se dividem forem lesadas, o reparo não pode ser feito apenas por regeneração. Nessas condições, ocorre o reparo por substituição das células não regeneradas por tecido conjuntivo, levando à formação de uma cicatriz ou por combinação de regeneração de algumas células e formação de cicatriz.

Etapas na Formação de Cicatriz

O reparo por deposição de tecido conjuntivo consiste em um processo sequencial que segue a resposta inflamatória (Fig. 2-29):

- Formação de novos vasos (angiogênese)
- Migração e proliferação de fibroblastos e deposição de tecido conjuntivo que, junto com a abundância de vasos e leucócitos dispersos, tem aparência granular e rósea, sendo chamado de *tecido de granulação*.
- Maturação e reorganização do tecido fibroso (remodelamento) para produzir uma cicatriz fibrosa estável.

O reparo se inicia dentro de 24 horas da lesão por migração dos fibroblastos e indução de proliferação dos fibroblastos e células endoteliais. Em 3-5 dias, uma característica do processo de cura é o surgimento do tecido de granulação. O nome tecido de granulação deriva da sua aparência macroscópica, na superfície das feridas. Sua aparência histológica é caracterizada pela proliferação de fibroblastos e por novos e delicados capilares de paredes finas (angiogênese) em MEC frouxa, frequentemente com células inflamatórias, principalmente macrófagos (Fig. 2-30, A). Progressivamente, o tecido de granulação acumula mais fibroblastos que depositam colágeno, resultando, finalmente, na formação de cicatriz (Fig. 2-30, B). Com o tempo, as cicatrizes se remodelam. Descreveremos a seguir cada uma das etapas desse processo.

Angiogênese

A angiogênese é o processo de desenvolvimento de novos vasos a partir de vasos preexistentes, primariamente vênulas. A angiogênese

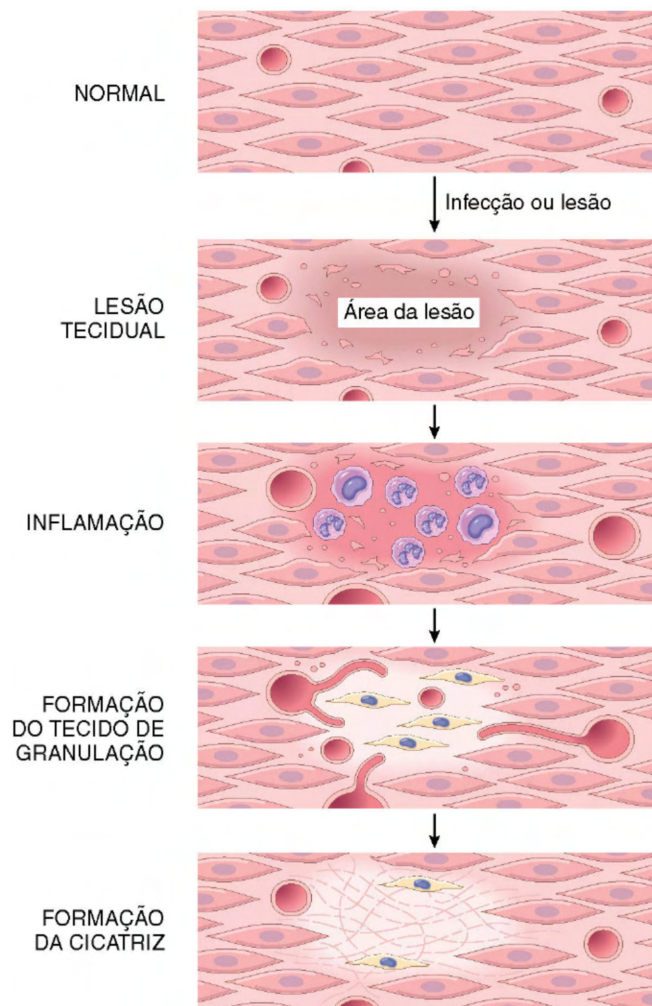


Figura 2-29 Etapas do reparo por cicatrização. A lesão a um tecido que possui capacidade limitada de regeneração, primeiro, induz a inflamação, que remove células mortas e micróbios, se algum. Isso é seguido pela formação de um tecido de granulação vascularizado e depois deposição de MEC para formar a cicatriz. MEC, matriz extracelular.

é essencial para a cura nos locais de lesão, para o desenvolvimento de circulações colaterais em locais de isquemia e para permitir o aumento de tumores e sua disseminação. Muitos esforços têm sido feitos para se compreender os mecanismos da angiogênese e terapias que aumentem o processo (p. ex., aumentando o fluxo sanguíneo para um coração danificado por aterosclerose coronária) ou que o inibam (p. ex., frustrando o crescimento de um tumor ou bloqueando o crescimento patológico de um vaso, como na retinopatia diabética).

A angiogênese envolve o brotamento de novos vasos a partir de vasos preexistentes e consiste nas seguintes etapas (Fig. 2-31):

- Vasodilatação em resposta ao NO e aumento da permeabilidade induzida pelo VEGF.
- Separação dos pericitos da superfície abluminal.
- Migração de células endoteliais em direção à área da lesão.
- Proliferação de células endoteliais logo atrás da frente principal de células migratórias.
- Remodelação em tubos capilares.
- Recrutamento de células periendoteliais (pericitos em pequenos capilares e células musculares lisas para vasos maiores) para formar o vaso maduro.
- Supressão da proliferação e migração endotelial e deposição de membrana basal.

O processo de angiogênese envolve uma série de fatores de crescimento, de interações célula-célula, interações com as proteínas da MEC e enzimas teciduais.

Fatores de Crescimento Envolvidos na Angiogênese

Vários fatores de crescimento contribuem para a angiogênese; os mais importantes são o VEGF e o fator de crescimento fibroblástico básico (FGF-2).

- A *família de fatores de crescimento VEGF* inclui VEGF-A, B, C, D e E e o fator de crescimento placentário (PIGF). O VEGF-A é geralmente mencionado como VEGF e é o principal indutor de angiogênese após lesão e em tumores; o VEGF-B e o PIGF estão envolvidos no desenvolvimento vascular do embrião; VEGF-C e D estimulam a linfangiogênese e a angiogênese. Os VEGFs são expressos na maioria dos tecidos adultos, com expressão máxima nas células epiteliais adjacentes ao epitélio fenestrado (p. ex., podócitos no rim, epitélio pigmentar da

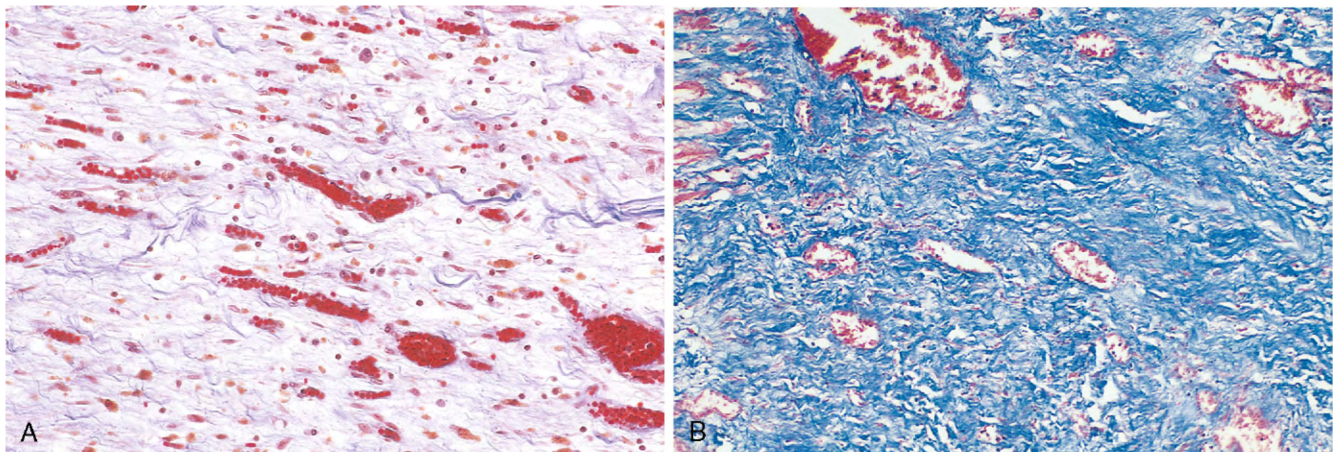


Figura 2-30 **A,** Tecido de granulação mostrando numerosos vasos sanguíneos, edema e MEC frouxa contendo algumas células inflamatórias. O colágeno está corado em azul pelo corante tricrômico; nesse ponto pode ser vista quantidade mínima de colágeno maduro. **B,** Corante tricrômico de cicatriz madura, mostrando o colágeno denso com apenas canais vasculares espalhados. MEC, matriz extracelular.

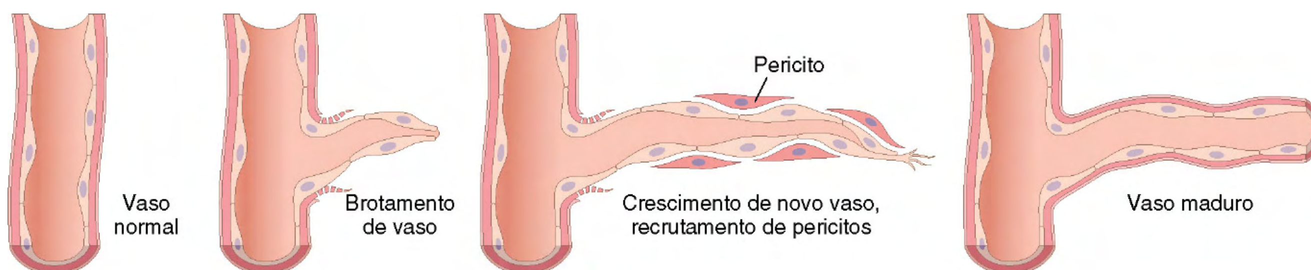


Figura 2-31 Mecanismo da angiogênese. No reparo tecidual, a angiogênese ocorre principalmente pelo crescimento do endotélio residual induzido por fatores de crescimento, pelo brotamento de novos vasos e recrutamento de pericitos para formar novos vasos.

retina). Eles se ligam a uma família de receptores tirosina-cinase (VEGFR-1, 2 e 3). Para a angiogênese, o receptor mais importante é o VEGFR-2, expresso por células-alvo do VEGF, especialmente as células endoteliais. A hipóxia é o indutor mais importante de VEGF; outros indutores são o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o TGF-α e o TGF-β.

O VEGF estimula a migração e a proliferação das células endoteliais, iniciando assim o processo de brotamento dos capilares durante a angiogênese. Ele promove vasodilatação por estimulação da produção de NO e contribui para a formação do lúmen vascular. Os anticorpos contra VEGF são aprovados no tratamento de alguns tumores que dependem da angiogênese para sua disseminação e crescimento. Esses anticorpos também são usados no tratamento da degeneração macular "úmida" (neovascular), a principal causa de dificuldade visual em adultos acima de 50 anos de idade, e nos ensaios clínicos para o tratamento da angiogênese associada a retinopatia da prematuridade e vasos permeáveis que levam ao edema macular diabético.

- *A família dos fatores de crescimento FGF* possui mais de 20 membros; os mais caracterizados são o FGF-1 (FGF ácido) e o FGF-2 (básico). Esses fatores são produzidos por muitos tipos celulares e se ligam a uma família de receptores de membrana plasmática com atividade tirosina-cinase. O FGF liberado pode se ligar ao heparan sulfato e ser armazenado na MEC. O FGF-2 participa da angiogênese estimulando, principalmente, a proliferação de células endoteliais. Ele também promove a migração de macrófagos e fibroblastos para a área lesada e estimula a migração de células epiteliais para recobrir feridas cutâneas.
- *As angiopoietinas Ang 1 e Ang 2* são fatores de crescimento que exercem um papel na angiogênese e na maturação estrutural dos novos vasos. Os vasos recém-formados precisam ser estabilizados pelo recrutamento de pericitos e células musculares lisas e pela deposição de tecido conjuntivo. A Ang1 interage com o receptor tirosina-cinase nas células endoteliais, chamado Tie2. Os fatores de crescimento PDGF e TGF-β também participam do processo de estabilização — o PDGF recruta células musculares lisas e o TGF-β reprime a proliferação e a migração endotelial e aumenta a produção de proteínas da MEC.

Durante o desenvolvimento embrionário, o crescimento de vasos sanguíneos é chamado de *vasculogênese*. Nesse processo, os vasos são formados pela fusão de precursores endoteliais chamados angioblastos. Os angioblastos são originados dos hemangioblastos, os quais também fornecem os precursores do sistema hematopoiético. Além disso, existem progenitores endoteliais no adulto que são derivados de células-tronco da medula óssea e que circulam. A contribuição dessas células para a angiogênese nos adultos não está definitivamente estabelecida.

As proteínas da MEC participam do processo de brotamento dos vasos na angiogênese, em grande parte através de interações com os receptores de integrina nas células endoteliais e por promoverem o arcabouço para o crescimento vascular. As enzimas da MEC, particularmente as metaloproteinases de matriz (MMPs) degradam a matriz para permitir o remodelamento e a extensão dos tubos vasculares. Os vasos recém-formados são permeáveis porque as junções entre as células endoteliais são incompletas e porque o VEGF aumenta a permeabilidade vascular. Essa permeabilidade explica por que o tecido de granulação é frequentemente edematoso e responde, em parte, pelo edema que pode persistir na cura de feridas muito tempo depois que a resposta inflamatória foi resolvida. Além disso, ela leva a uma alta pressão intratumoral e é a base para o edema que é tão problemático na angiogênese ocular nos processos patológicos, como a degeneração macular úmida.

Ativação de Fibroblastos e Deposição de Tecido Conjuntivo

Na cicatriz, a deposição de tecido conjuntivo ocorre em duas etapas: (1) migração e proliferação de fibroblastos para o local da lesão e (2) deposição de proteínas da MEC produzidas por essas células. O recrutamento e a ativação de fibroblastos para sintetizar proteínas do tecido conjuntivo são orientados por muitos fatores de crescimento, incluindo PDGF, FGF-2 (descritos anteriormente) e TGF-β. As células inflamatórias constituem a principal fonte desses fatores, particularmente os macrófagos, presentes no local da lesão e no tecido de granulação. Os sítios de inflamação são também ricos em mastócitos e, em um meio quimiotático apropriado, os linfócitos também podem estar presentes. Cada um desses tipos celulares pode secretar citocinas e fatores de crescimento que contribuem para a proliferação e a ativação dos fibroblastos.

Com a progressão da cura, o número de fibroblastos e de novos vasos em proliferação diminui; entretanto, progressivamente, os fibroblastos assumem um fenótipo mais sintetizador, aumentando a deposição de MEC. A síntese do colágeno, em particular, é essencial para o desenvolvimento da resistência no local da cura da ferida. Como já descrito, a síntese de colágeno, pelos fibroblastos, inicia-se logo nas feridas (3-5 dias) e se continua por várias semanas, dependendo do tamanho da ferida. No entanto, o acúmulo final de colágeno depende não apenas de aumento de síntese, mas também da diminuição da degradação do colágeno (discutida adiante). Basicamente, o tecido de granulação evolui para uma cicatriz composta de fibroblastos fusiformes e inativos, colágeno denso, fragmentos

de fibras elásticas e outros componentes da MEC (Fig. 2-30, B). Com a maturação da cicatriz, ocorre uma regressão vascular progressiva que, finalmente, transforma o tecido de granulação, altamente vascularizado, em uma cicatriz amplamente avascular e pálida.

Fatores de Crescimento Envolvidos na Deposição de MEC e na Formação da Cicatriz

Muitos fatores de crescimento estão envolvidos nesses processos, incluindo TGF-β, PDGF e FGF. Como o FGF também está envolvido na angiogênese, ele foi descrito inicialmente. Aqui, descreveremos brevemente as principais propriedades de TGF-β e PDGF.

- *O fator de crescimento transformador β (TGF-β)* pertence a uma família de peptídeos homólogos (TGF-β1, β2 e β3) que inclui outras citocinas, como as proteínas morfogenéticas do osso. A isoforma TGF-β1 é amplamente distribuída e usualmente é referida como TGF-β. O fator ativo se liga a dois receptores de superfície celular com atividade serina-treonina-cinase, desencadeando a fosforilação dos fatores de transcrição chamados Smads. Dependendo do tipo celular e do estado metabólico do tecido, o TGF-β possui muitos efeitos frequentemente opostos. No contexto da inflamação e reparo, o TGF-β tem duas funções principais:
  - O TGF-β estimula a produção de colágeno, fibronectina e proteoglicanos, e inibe a degradação do colágeno através da diminuição da atividade da proteinase e aumento da atividade dos inibidores de proteinases teciduais, conhecidos como TIMPs (discutidos adiante). O TGF-β está envolvido não apenas na formação de cicatriz após lesão, mas também no desenvolvimento de fibrose no pulmão, fígado e rins que sucede a inflamação crônica.
  - O TGF-β é uma citocina anti-inflamatória que funciona para limitar e terminar as respostas inflamatórias. Essas ações são realizadas através da inibição de proliferação dos linfócitos e da atividade de outros leucócitos. Os camundongos com deficiência de TGF-β exibem inflamação disseminada e abundante proliferação de linfócitos.
- O *fator de crescimento derivado de plaquetas* (*PDGF*) pertence a uma família de proteínas intimamente relacionadas, cada uma consistindo em duas cadeias, designadas A e B. Existem cinco principais isoformas de PDGF, das quais a isoforma BB é o protótipo; frequentemente ela é referida simplesmente como PDGF. Os PDGFs se ligam a receptores chamados PDGFRα e PDGFRβ. O PDGF é armazenado nas plaquetas e liberado na ativação das plaquetas; é produzido também por células endoteliais, macrófagos ativados, células musculares lisas e muitas células tumorais. O PDGF promove a migração e a proliferação de fibroblastos e células musculares lisas, podendo contribuir para a migração de macrófagos.
- As *citocinas* (discutidas anteriormente como mediadores da inflamação, e no Capítulo 4 no contexto das respostas imunes) também podem funcionar como fatores de crescimento e participar na deposição de MEC e formação de cicatriz. Por exemplo, IL-1 e IL-13 agem nos fibroblastos estimulando a síntese de colágeno, podendo também aumentar a proliferação e a migração dos fibroblastos.

Remodelamento do Tecido Conjuntivo

Após sua síntese e deposição, o tecido conjuntivo da cicatriz continua sendo modificado e remodelado. Dessa maneira, o resultado do processo de reparo é o equilíbrio entre síntese e degradação das proteínas da MEC. Já discutimos as células e os fatores que regulam a síntese da MEC. *A degradação dos colágenos e de outros componentes da matriz é realizada por uma família de metaloproteinases (MMPs)*, que são dependentes de zinco para a sua atividade. As MMPs devem ser distinguidas da elastase dos neutrófilos, da catepsina G, da plasmina e de outras enzimas que também degradam a MEC e que são serina-proteases e não metaloenzimas. As MMPs incluem as colagenases intersticiais (MMP-1, 2 e 3), que clivam os colágenos fibrilares; as gelatinases (MMP-2 e 9), que degradam o colágeno amorfo e a fibronectina; as estromelisinas (MMP-3, 10 e 11), que degradam uma variedade de componentes da MEC, incluindo proteoglicanos, laminina, fibronectina e colágenos amorfos.

As MMPs são produzidas por vários tipos celulares (fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviais e algumas células epiteliais), e sua síntese e secreção são reguladas por fatores de crescimento, citocinas e outros agentes. A atividade das MMPs é estreitamente controlada. Elas são produzidas como precursores inativos (zimogênios) que precisam ser ativados, e essa ativação é realizada por proteases (p. ex., plasmina) presentes apenas no local de lesão. Além disso, as MMPs ativadas podem ser rapidamente inibidas pelos inibidores de metaloproteinases (TIMPs), produzidos pela maioria das células mesenquimais. Assim, durante a cicatrização, as MMPs são ativadas para remodelar a MEC depositada e sua atividade é inibida pelos TIMPs.

RESUMO

Reparo por Formação de Cicatriz

- Os tecidos podem ser reparados por regeneração que envolve a restauração completa da forma e da função ou por substituição com tecido conjuntivo e formação de cicatriz.
- O reparo pela deposição de tecido conjuntivo envolve angiogênese, migração e proliferação de fibroblastos, síntese de colágeno e remodelamento do tecido conjuntivo.
- O reparo por tecido conjuntivo começa com a formação de tecido de granulação e termina com deposição de tecido fibroso.
- Múltiplos fatores de crescimento estimulam a proliferação dos tipos celulares envolvidos no reparo.
- O TGF-β é um potente agente fibrogênico; a deposição de MEC depende do equilíbrio entre os agentes fibrogênicos, as metaloproteinases (MMPs) que degradam a MEC e os TIMPs.

FATORES QUE INFLUENCIAM O REPARO TECIDUAL

O reparo tecidual pode ser alterado por uma série de influências que frequentemente reduzem a qualidade ou a adequação do processo reparador. Os fatores que modificam a cura podem ser extrínsecos (p. ex., infecção) ou intrínsecos ao tecido lesado. Particularmente importantes são as infecções e o diabetes.

- A *infecção* é clinicamente a causa mais importante do retardo da cura; ela prolonga a inflamação e aumenta a lesão local.

- A *nutrição* exerce profundos efeitos no reparo; por exemplo, a deficiência de proteína, e especialmente a deficiência de vitamina C, inibe a síntese de colágeno e retarda a cicatrização.
- Os *glicocorticoides* (esteroides) possuem efeitos anti-inflamatórios bem documentados; sua administração pode resultar em cicatrização deficiente porque inibem a produção de TGF-β e diminuem a fibrose. Entretanto, algumas vezes, os efeitos anti-inflamatórios dos glicocorticoides são desejáveis. Por exemplo, em infecções da córnea, algumas vezes os glicocorticoides são prescritos (junto com antibióticos) para reduzir a probabilidade de opacidade que pode resultar da deposição de colágeno.
- *Fatores mecânicos*, como aumento da pressão ou torção local, podem causar separação ou deiscência da ferida.
- *Perfusão deficiente*, devido a aterosclerose e diabetes ou obstrução de drenagem venosa (p. ex., em veias varicosas), também impede a cura.
- *Corpos estranhos*, como fragmentos de aço, vidro ou mesmo osso, impedem a cura.
- O tipo e a extensão da lesão influenciam o reparo. A restauração completa pode ocorrer apenas em tecidos compostos por células lábeis e estáveis; a lesão a tecidos compostos por células permanentes inevitavelmente resulta em cicatriz, como no infarto do miocárdio.
- A *localização da lesão* e a natureza do tecido onde ocorre a lesão também são importantes. Por exemplo, a inflamação que surge nos espaços teciduais (p. ex., nas cavidades pleural, peritoneal e sinovial) desenvolve extensos exsudatos. O reparo subsequente ocorre por digestão do exsudato, iniciado por enzimas proteolíticas dos leucócitos e reabsorção do exsudato liquefeito. Isso é chamado de resolução e, geralmente, na ausência de necrose, a arquitetura normal do tecido é restaurada. Contudo, em grandes acumulações, o exsudato sofre organização: o tecido de granulação cresce dentro do exsudato e uma cicatriz fibrosa é formada.
- As *aberrações do crescimento celular* e da produção de MEC podem ocorrer mesmo nos processos de cura de feridas que se iniciam de modo normal. Por exemplo, o acúmulo de quantidade excessiva de colágeno pode gerar uma cicatriz proeminente e elevada conhecida como *queloide* (Fig. 2-32). A formação de queloide parece ser uma predisposição hereditária, sendo mais comum em afro-americanos. A cura de feridas pode gerar também quantidade excessiva de tecido de granulação que se projeta acima do nível da pele circundante e impede a reepitelização. Esse tecido é chamado de "carne esponjosa" no velho linguajar médico, e a restauração da continuidade do epitélio requer cauterização ou excisão cirúrgica do tecido de granulação.

EXEMPLOS CLÍNICOS SELECIONADOS DE REPARO TECIDUAL E FIBROSE

Até aqui discutimos os princípios e mecanismos gerais do reparo por regeneração e cicatrização. Nesta seção, descreveremos dois tipos de reparo clinicamente significativos: a cura de feridas na pele (cura de feridas cutâneas) e a fibrose no parênquima de órgãos lesados.

Cura de Feridas Cutâneas

A cura de uma ferida cutânea é um processo que envolve a regeneração do epitélio e a formação de cicatriz de tecido conjuntivo, e é ilustrativa dos princípios gerais que se aplicam à cura em todos os tecidos.

Dependendo da natureza e do tamanho da ferida, a cura de feridas cutâneas pode ocorrer por primeira ou segunda intenção.

Cura por Primeira Intenção

Um dos exemplos mais simples de reparo de ferida é o reparo de uma incisão cirúrgica limpa não infectada, aproximada por suturas cirúrgicas (Fig. 2-33). Esse tipo de cicatrização é denominado cura por união primária ou por primeira intenção. A incisão provoca apenas ruptura local da continuidade da membrana basal e morte de um número limitado de células epiteliais e células do tecido conjuntivo. Como resultado, *a regeneração epitelial é o principal mecanismo do reparo.* Uma pequena cicatriz é formada, com contração mínima da ferida. O estreito espaço da incisão é preenchido por um coágulo sanguíneo contendo fibrina que é rapidamente invadido pelo tecido de granulação e coberto por um novo epitélio. As etapas desse processo são bem definidas:



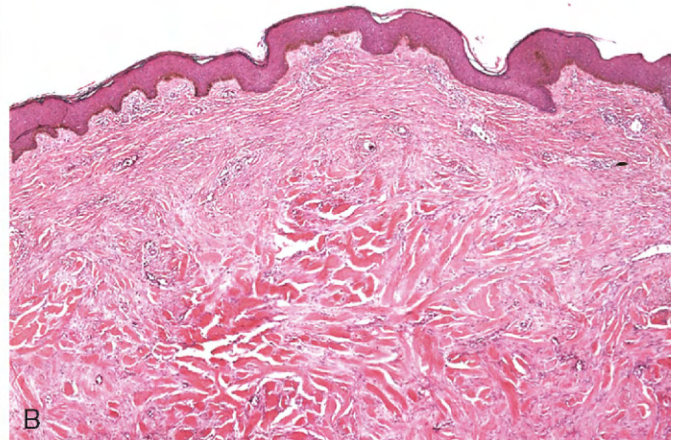


Figura 2-32 Queloide. **A**, Deposição excessiva de colágeno na pele formando uma cicatriz elevada conhecida como queloide. **B,** Deposição de tecido conjuntivo espesso na derme.

(A, De Murphy GF, Herzberg AJ: Atlas of Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1996. B, Cortesia de Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, Washington.)

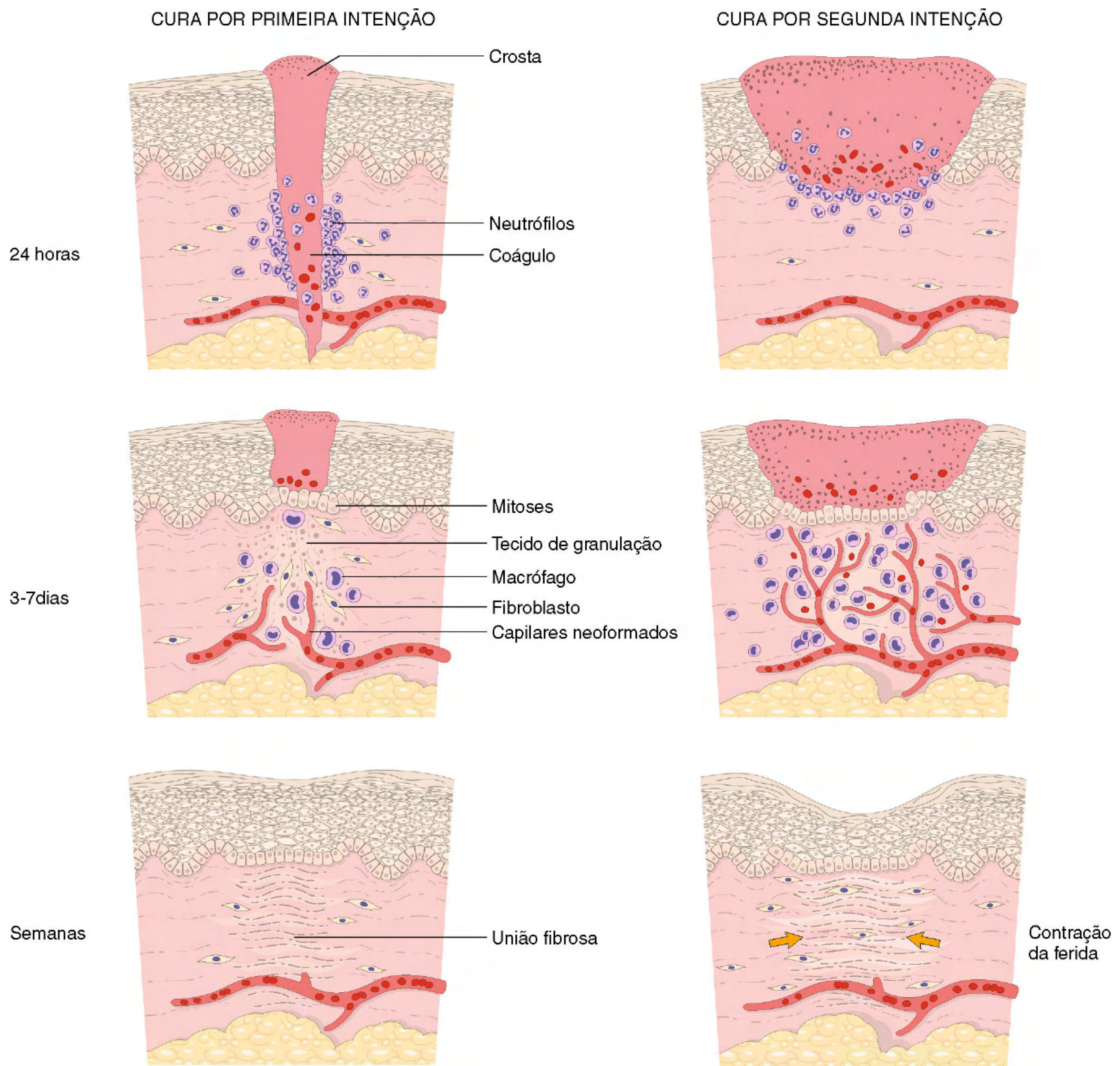


Figura 2-33 Etapas na cura de ferida por primeira intenção (*esquerda*) e por segunda intenção (*direita*). Notar, na cura por segunda intenção, a grande quantidade de tecido de granulação e a contração da ferida.

- Dentro de 24 horas, os neutrófilos aparecem na borda da incisão, migrando em direção ao coágulo de fibrina. As células basais da epiderme da borda do corte começam a exibir aumento da atividade mitótica. Dentro de 24-48 horas, as células epiteliais de ambas as margens começam a migrar e proliferar ao longo das margens da derme, depositando, à medida que se movem, componentes da membrana basal. Elas se fundem na linha média, abaixo da superfície da crosta, produzindo uma fina e contínua camada epitelial.
- Por volta do terceiro dia, os neutrófilos são amplamente substituídos por macrófagos e o tecido de granulação invade, progressivamente, o espaço da incisão. As fibras colágenas agora são evidentes nas margens da incisão, mas estão verticalmente orientadas e não formam pontes na incisão. A proliferação das células epiteliais continua, produzindo uma camada epidérmica espessada.
- Em torno do quinto dia, a neovascularização alcança seu ponto máximo e o tecido de granulação preenche o espaço da incisão. As fibrilas colágenas tornam-se mais abundantes e começam a formar pontes na incisão. A epiderme recupera sua espessura normal quando a diferenciação das células superficiais produz uma arquitetura epidérmica madura com queratinização superficial.
- Durante a segunda semana, ocorre contínua proliferação de fibroblastos e acúmulo de colágeno. O infiltrado leucocitário, o edema e o aumento da vascularização diminuem

substancialmente. Inicia-se o longo processo de "empalidecimento", devido ao aumento da deposição de colágeno dentro da cicatriz e regressão dos canais vasculares.

- No fim do primeiro mês, a cicatriz consiste em tecido conjuntivo celular, em grande parte devido às células inflamatórias, coberta por epiderme normal. Entretanto, os anexos dérmicos que foram destruídos na linha da incisão são perdidos permanentemente. Com o tempo, a força tênsil da ferida aumenta, como descrito adiante.

Cura por Segunda Intenção

Quando a perda de células e de tecido é mais extensa, como nas grandes feridas, nos locais de formação de abscessos, nas ulcerações e na necrose isquêmica de órgãos (infarto), o processo de reparo torna-se mais complexo e envolve uma combinação de regeneração e cicatrização. Na cura por segunda intenção das feridas cutâneas, também conhecida como união secundária (Figs. 2-34 e 2-33), a reação inflamatória é mais intensa, com formação de abundante tecido de granulação, acumulação de MEC e formação de uma grande cicatriz, seguida por contração da ferida mediada pela ação dos miofibroblastos.

A cura por união secundária difere da união primária em vários aspectos:

- Um coágulo ou crosta maior rica em fibrina e fibronectina se forma na superfície da ferida.
- A inflamação é mais intensa porque grandes perdas de tecido possuem volume maior de restos necróticos, exsudato e fibrina que devem ser removidos. Consequentemente, grandes defeitos têm potencial maior de lesão secundária mediada por inflamação.
- Defeitos teciduais maiores requerem maior volume de tecido de granulação para preencher os espaços e fornecer suporte para a reepitelização. Geralmente, um volume maior de tecido de granulação resulta em maior massa de tecido cicatricial.
- A cura por união secundária envolve a contração da ferida. Por exemplo, dentro de seis semanas, grandes defeitos cutâneos podem ser reduzidos de 5-10% do seu tamanho original, em grande parte pela contração. Esse processo tem sido atribuído à presença de miofibroblastos, que são fibroblastos modificados exibindo características funcionais e ultraestruturais de células musculares lisas.

Resistência da Ferida

As feridas suturadas cuidadosamente têm aproximadamente 70% da resistência da pele normal, em grande parte devido à disposição das suturas. Quando as suturas são removidas, geralmente em uma semana, a resistência da ferida é aproximadamente 10% daquela apresentada pela pele intacta, mas aumenta rapidamente durante as quatro

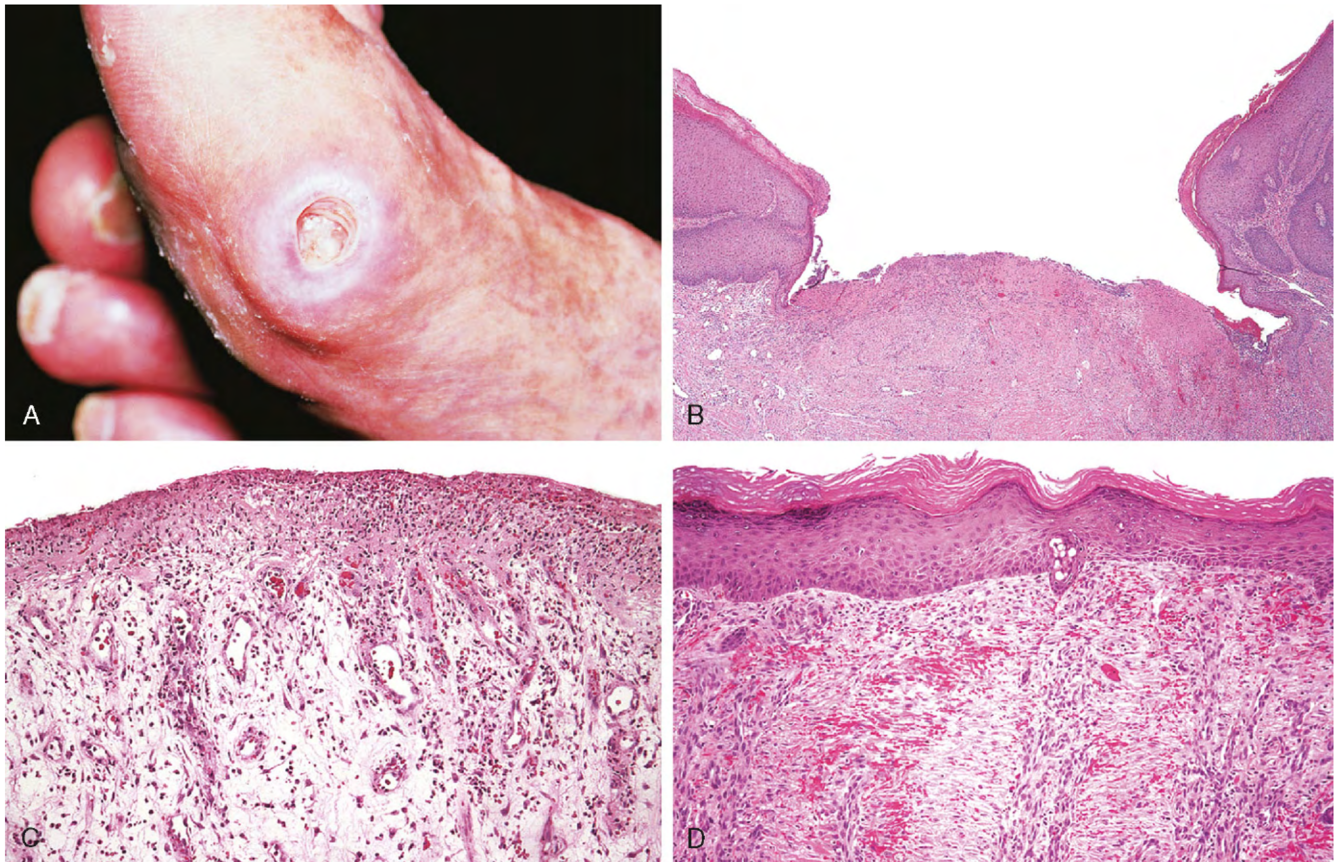


Figura 2-34 Cura de úlceras cutâneas. **A**, Úlcera por pressão da pele, comumente encontrada em pacientes diabéticos. **B,** Úlcera cutânea com grande lacuna entre as bordas da lesão. **C**, Delgada camada de reepitelização epidérmica e formação de abundante tecido de granulação na derme. **D,** Continuação da reepitelização da epiderme e contração da ferida.

(Cortesia de Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, Wash.)

semanas seguintes. A recuperação da força tênsil é resultante da síntese de colágeno que ultrapassa a sua degradação durante os dois primeiros meses e de modificações estruturais do colágeno (p. ex., ligação cruzada e aumento do tamanho da fibra) quando a síntese de colágeno declina em tempos posteriores. A resistência da ferida alcança cerca de 70-80% do normal por volta dos três meses e, normalmente, não vai além desse ponto.

Fibrose em Órgãos Parenquimatosos

A deposição de colágeno é parte do processo normal de cura de feridas. O termo *fibrose* é usado para denotar a deposição excessiva de colágeno e de outros componentes da MEC em um tecido. Conforme já mencionado, os termos *cicatriz* e *fibrose* são usados alternadamente, mas *fibrose* refere-se mais frequentemente à deposição de colágeno em doenças crônicas.

Os mecanismos básicos da fibrose são os mesmos daqueles que ocorrem na formação de cicatriz durante o reparo tecidual. Entretanto, o reparo tecidual ocorre, tipicamente, após um estímulo nocivo de curta duração e segue uma sequência ordenada de etapas, enquanto a fibrose é induzida por estímulo nocivo persistente, como infecções, reações imunológicas e outros tipos de lesão tecidual. A fibrose observada nas doenças crônicas, como a fibrose pulmonar, frequentemente é responsável pela disfunção e insuficiência do órgão.

RESUMO

Cura de Ferida Cutânea e Aspectos Patológicos do Reparo

- As feridas cutâneas podem ser curadas por união primária (primeira intenção) ou união secundária (segunda intenção); a cura por união secundária envolve cicatrização mais extensa e contração da ferida.
- A cura da ferida pode ser alterada por muitas condições, particularmente por infecção e diabetes; o tipo, o volume e a localização da lesão também são fatores importantes na cura.
- A excessiva produção de MEC pode causar queloide na pele.
- A estimulação persistente de síntese de colágeno nas doenças inflamatórias crônicas leva à fibrose do tecido.

BIBLIOGRAFIA

Bradley JR: TNF-mediated inflammatory disease. J Pathol 214:149, 2008. *[An overview of the biology of TNF and the clinical utility of TNF antagonists.]*

Carlson BM: Some principles of regeneration in mammalian systems. Anat Rec 287:4, 2005. *[A thoughtful review of the evolutionary aspects and general mechanisms of limb and organ regeneration.]*

Carmeliet P: Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature 438:932, 2005. *[A review of the main aspects of normal and abnormal angiogenesis.].*

Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. N Engl J Med 354:610, 2006. *[An overview of the functions of chemokines in inflammation.]*

Fausto N: Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells and stem cells. Hepatology 39:1477, 2004. *[A review of the cellular and molecular mechanisms of liver regeneration.]*

Gabay C, Lamacchia C, Palmer G: IL-1 pathways in inflammation and human diseases. Nat Rev Rheumatol 6:232, 2010. *[An excellent review of the biology of IL-1 and the therapeutic targeting of this cytokine in inflammatory diseases.]*

Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT: Wound repair and regeneration. Nature 453:314, 2008. *[An excellent review of the principles of tissue regeneration and repair.]*

Hynes RO: Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. Cell 110:673, 2002. *[An excellent review of the molecular mechanisms of integrin signaling, linking ECM components to intracellular signal transduction pathways.]*

Jiang D, Liang J, Noble PW: Hyaluronans in tissue injury and repair. Annu Rev Cell Dev Biol 23:435, 2007. *[A discussion of the role of a major family of ECM proteins in tissue repair.]*

Khanapure SP, Garvey DS, Janero DR, et al: Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. Curr Top Med Chem 7:311, 2007. *[A summary of the properties of this important class of inflammatory mediators.]*

Lentsch AB, Ward PA: Regulation of inflammatory vascular damage. J Pathol 190:343, 2000. *[Discussion of the mechanisms of endothelial damage and increased vascular permeability.]*

Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S: Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. Nat Rev Immunol 7:678, 2007. *[A modern discussion of leukocyte recruitment to sites of inflammation.]*

Martin P, Leibovich SJ: Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad, and the ugly. Trends Cell Biol 15:599, 2005. *[Good review on the multiple roles of inflammatory cells in repair.]*

Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL: Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. Annu Rev Immunol 27:621, 2009. *[An excellent discussion of autoinflammatory syndromes caused by gain-of-function mutations in components of the inflammasome.]*

McAnully RJ: Fibroblasts and myofibroblasts: their source, function, and role in disease. Int J Biochem Cell Biol 39:666, 2007. *[A discussion of the two major types of stroma cells and their roles on tissue repair and fibrosis.]*

Muller WA: Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. Annu Rev Pathol 6:323, 2011. *[A thoughtful review of the mechanisms by which leukocytes traverse the endothelium.]*

Nagy JA, Dvorak AM, Dvorak HF: VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. Annu Rev Pathol 2:251, 2007. *[A review of the VEGF family of growth factors and their role in angiogenesis in cancer, inflammation, and various disease states.]*

Nathan C, Ding A: Nonresolving inflammation. Cell 140:871, 2010. *[A discussion of the abnormalities that lead to chronic inflammation.]*

Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z: Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. Nat Rev Mol Cell Biol 8:221, 2007. *[A review of the function of matrix modifying enzymes in tissue repair.]*

Papayannapoulos V, Zychlinsky A: NETs: a new strategy for using old weapons. Trends Immunol 30:513, 2009. *[A review of a newly discovered mechanism by which neutrophils destroy microbes.]*

Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD: Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. Nat Immunol 11:785, 2010. *[A current overview of the activation and functions of the complement system and its role in disease.]*

Rock KL, Kono H: The inflammatory response to cell death. Annu Rev Pathol 3:99, 2008. *[An excellent discussion of how the immune system recognizes necrotic cells.]*

Schultz GS, Wysocki A: Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. Wound Repair Regen 17:153, 2009. *[A discussion of the regulation of growth factors by the ECM.]*

Schroder K, Tschopp J: The inflammasomes. Cell 140:821, 2010. *[An excellent review of the cellular machinery that recognizes products of dead cells, many foreign and abnormal substances, and some microbes.]*

Segal AW: How neutrophils kill microbes. Annu Rev Immunol 23:197, 2005. *[An excellent discussion of the microbicidal mechanisms of neutrophils.]*

Stappenbeck TS, Miyoshi H: The role of stromal stem cells in tissue regeneration and wound repair. Science 324:1666, 2009. *[An excellent review of the role of tissue stem cells in repair.]*

Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al: The pathogenesis of sepsis. Annu Rev Pathol 6:19, 2011. *[A discussion of the current concepts of pathogenic mechanisms in sepsis and septic shock.]*

Takeuchi O, Akira S: Pattern recognition receptors and inflammation. Cell 140:805, 2010. *[An excellent overview of Toll-like receptors and other pattern recognition receptor families, and their roles in host defense and inflammation.]*

Wynn TA: Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol 214:199, 2008. *[An overview of the cellular mechanisms of fibrosis, with an emphasis on the role of the immune system in fibrotic reactions to chronic infections.]*

Yamanaka S, Blau HM: Nuclear reprogramming to a pluripotent state by three approaches. Nature 465:704, 2010. *[A review of the exciting technology for generating iPS cells for regenerative medicine.]*

Página deixada intencionalmente em branco

CAPÍTULO 3

Distúrbios Hemodinâmicos, Tromboembolismo e Choque

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

A saúde das células e dos tecidos depende da circulação do sangue, que libera oxigênio e nutrientes, removendo os resíduos gerados pelo metabolismo celular. Em condições normais, quando o sangue passa através dos leitos capilares, proteínas plasmáticas são retidas na vasculatura e há um movimento líquido de água e eletrólitos dentro dos tecidos. Esse equilíbrio quase sempre é perturbado por condições patológicas que alteram a função endotelial, aumentam a pressão vascular ou diminuem o conteúdo de proteína no plasma, e tudo isso promove *edema* — o acúmulo de fluido resultante de um movimento líquido de água para fora dentro dos espaços extravasculares. Dependendo de sua gravidade e localização, o edema pode ter efeitos mínimos ou profundos. Nas extremidades inferiores, ele pode fazer apenas o indivíduo sentir os sapatos apertados após um longo dia sedentário; nos pulmões, contudo, o fluido do edema pode encher os alvéolos, causando hipóxia potencialmente fatal.

Nossos vasos sanguíneos são submetidos, com frequência, a traumas de graus variáveis. *Hemostasia* é o processo de coagulação sanguínea que impede o sangramento excessivo após um dano ao vaso sanguíneo. A hemostasia inadequada pode resultar em *hemorragia*, capaz de comprometer a perfusão tecidual regional e, se for maciça e rápida, pode levar a *hipotensão*, *choque* e óbito. Por outro lado, a inadequada coagulação (*trombose*) ou a migração de coágulos (*embolia*) pode obstruir os vasos sanguíneos, causando potencialmente a morte celular isquêmica (*infarto*). De fato, o *tromboembolismo* ocorre no coração nas três principais causas de morbidade e óbito nos países desenvolvidos: infarto do miocárdio, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral.

HIPEREMIA E CONGESTÃO

Hiperemia e congestão se referem a aumento do volume sanguíneo em um tecido, mas têm diferentes mecanismos de base. *Hiperemia é um processo ativo* resultante da dilatação arteriolar e aumento do influxo sanguíneo, como ocorre em locais de inflamação ou no músculo esquelético em exercício. Os tecidos hiperêmicos são mais avermelhados que o normal devido ao ingurgitamento com sangue oxigenado. *Congestão é um processo passivo* resultante do comprometimento do fluxo de saída do sangue venoso de um tecido. Pode ocorrer sistemicamente, como na insuficiência cardíaca, ou localmente, em consequência de obstrução venosa isolada. Os tecidos congestionados têm coloração azul-avermelhada anormal (*cianose*) originária do acúmulo da hemoglobina desoxigenada na área afetada. Na *congestão crônica* de longa duração, a perfusão tecidual inadequada e a hipóxia persistente podem levar à morte celular parenquimatosa e à fibrose tecidual secundária, enquanto as pressões intravasculares elevadas podem causar edema ou, às vezes, ruptura de capilares, produzindo hemorragias focais.

MORFOLOGIA

As superfícies de corte dos tecidos hiperêmicos ou congestionados são úmidas e tipicamente exsudam sangue. Ao exame microscópico, a **congestão pulmonar aguda** caracteriza-se por capilares alveolares ingurgitados com sangue e graus variáveis de edema septal alveolar e hemorragia intra-alveolar. Na **congestão pulmonar crônica**, os septos se tornam espessados e fibróticos, e os espaços alveolares contêm numerosos macrófagos carregados de hemossiderina ("células da insuficiência cardíaca") derivados das hemácias fagocitadas. Na **congestão hepática aguda**, a veia central e os sinusoides estão distendidos com sangue, e pode até ocorrer eliminação de hepatócito central decorrente de necrose. Os hepatócitos periportais, mais bem oxigenados devido à proximidade com arteríolas hepáticas, sofrem hipóxia menos grave e podem desenvolver apenas alteração gordurosa reversível. Na **congestão hepática passiva crônica**, as regiões centrais dos lóbulos hepáticos, vistas ao exame macroscópico, são vermelho-pardacentas e ligeiramente diminuídas (devido à perda celular) e acentuadas contra as zonas circunvizinhas do fígado castanho-amarelado não congestionado, algumas vezes gorduroso (**fígado em noz-moscada**) (Fig. 3-1, A).

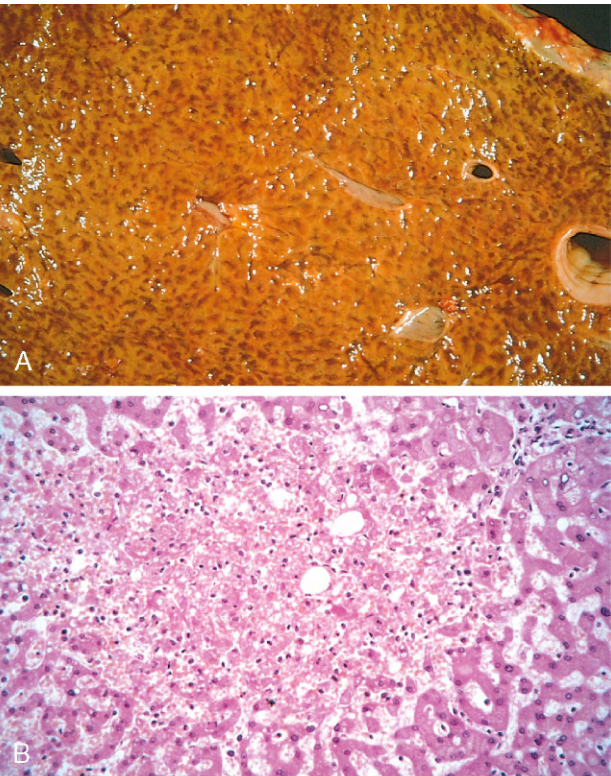


Figura 3-1 Fígado com congestão passiva crônica e necrose hemorrágica. **A,** Nessa amostra de necropsia, as áreas centrais são vermelhas e ligeiramente deprimidas, em comparação com o parênquima viável castanho-amarelado circundante, criando o "fígado em noz-moscada" (assim chamado por se assemelhar à superfície cortada de uma noz-moscada). **B,** A preparação microscópica mostra necrose hepática centrilobular com hemorragia e células inflamatórias dispersas.
(Cortesia do Dr. James Crawford.)

Tabela 3-1 Causas Fisiopatológicas de Edema

Pressão Hidrostática Aumentada
Retorno Venoso Comprometido
Insuficiência cardíaca congestiva Pericardite constritiva Ascite (cirrose hepática) Obstrução ou compressão venosa   Trombose   Pressão externa (p. ex., massa)   Inatividade da extremidade inferior com dependência prolongada
Dilatação Arteriolar
Calor Desregulação neuro-humoral
Pressão Osmótica Plasmática Reduzida (Hipoproteinemia)
Glomerulopatias perdedoras de proteína (síndrome nefrótica) Cirrose hepática (ascite) Desnutrição Gastroenteropatia perdedora de proteína
Obstrução Linfática
Inflamatória Neoplásica Pós-cirúrgica Pós-irradiação
Retenção de Sódio
Ingestão excessiva de sal com insuficiência renal Reabsorção tubular aumentada de sódio   Hipoperfusão renal   Secreção aumentada de renina-angiotensina-aldosterona
Inflamação
Inflamação aguda Inflamação crônica Angiogênese

Dados de Leaf A, Cotran RS: *Renal Pathophysiology*, 3rd New York, Oxford University Press, 1985, p 146.

Os achados microscópicos incluem necrose de hepatócito centrilobular, hemorragia e macrófagos carregados com hemossiderina (Fig. 3-1, B). Na congestão hepática grave, de longa duração (geralmente associada à insuficiência cardíaca), pode se desenvolver fibrose hepática ("cirrose cardíaca"). Por ser a porção central do lóbulo hepático a última a receber sangue, também pode ocorrer necrose centrilobular em qualquer situação de fluxo sanguíneo diminuído (incluindo choque de qualquer causa); não ocorre necessariamente congestão hepática prévia.

EDEMA

Aproximadamente 60% do peso corporal magro é água, da qual dois terços são intracelulares. A maior parte da água restante é encontrada em compartimentos extracelulares na forma de fluido intersticial; somente 5% da água corporal se encontra no plasma sanguíneo. Como já observado anteriormente, o *edema* é um acúmulo de fluido intersticial dentro dos tecidos. O fluido extravascular também pode se acumular em cavidades corporais, como na cavidade pleural (*hidrotórax*), na cavidade percárdica (*hidropericárdio*) ou na cavidade peritoneal (*hidroperitônio* ou *ascite*). *Anarsaca* é o edema grave, generalizado, caracterizado por profundo inchaço dos tecidos subcutâneos e acúmulo de fluido nas cavidades corporais.

A Tabela 3-1 lista as principais causas de edema. Os mecanismos do edema inflamatório relacionam-se, principalmente, a maior permeabilidade vascular e são discutidos no Capítulo 2; as *causas não inflamatórias* são detalhadas na discussão a seguir.

O movimento de fluido entre os espaços vascular e intersticial rege-se, sobretudo, por duas forças opostas: a *pressão hidrostática vascular* e a *pressão osmótica coloide* produzida por proteínas plasmáticas. Normalmente, o fluxo de saída de fluido produzido pela pressão hidrostática na extremidade arteriolar da microcirculação é harmoniosamente equilibrado pelo influxo devido à ligeira elevação da pressão osmótica na extremidade venular; portanto, há apenas um pequeno fluxo líquido de saída de fluido para o espaço intersticial, que é drenado pelos vasos linfáticos. A pressão hidrostática aumentada ou a pressão coloide osmótica diminuída causa maior movimento de água para dentro do interstício (Fig. 3-2). Isso, por sua vez, aumenta a pressão hidrostática tissular e, eventualmente, um novo equilíbrio é alcançado. O excesso de fluido do edema é removido por drenagem linfática e retornado à circulação sanguínea via ducto torácico (Fig. 3-2).

O fluido do edema que se acumula devido a aumento da pressão hidrostática ou coloide intravascular reduzida é tipicamente um *transudato* pobre em proteínas; ele tem densidade específica inferior a 1,012. Em contrapartida, devido ao aumento da permeabilidade, o fluido do edema inflamatório é um *exsudato* rico em proteínas com densidade específica normalmente

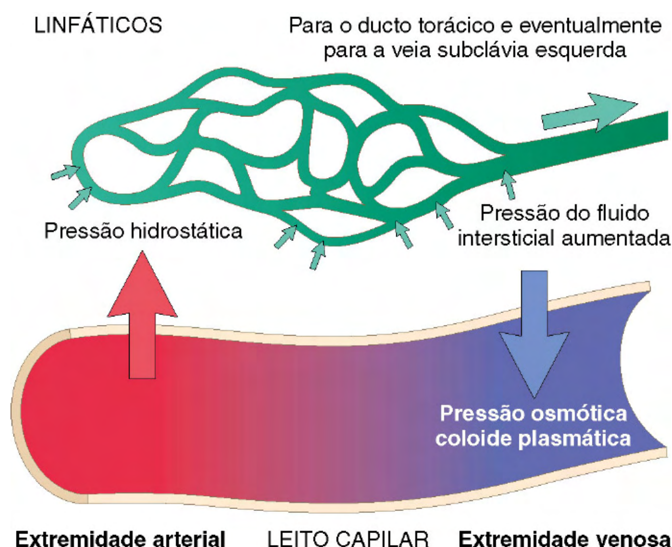


Figura 3-2 Fatores que influenciam o movimento de fluido através das paredes dos capilares. As forças hidrostáticas e osmóticas capilares são normalmente equilibradas, de modo que há pouco movimento líquido do fluido dentro do interstício. Entretanto, a pressão hidrostática *aumentada* ou a pressão osmótica plasmática *diminuída* leva ao acúmulo de fluido extravascular (edema). Os linfáticos teciduais drenam grande parte do excesso de fluido de volta à circulação por meio do ducto torácico; entretanto, se a capacidade para a drenagem linfática for excedida, resulta o edema tecidual.

acima de 1,020 (Capítulo 2). Agora serão discutidas várias causas de edema.

Pressão Hidrostática Aumentada

Aumentos *locais* da pressão intravascular podem resultar do retorno venoso comprometido — por exemplo, uma trombose venosa profunda na extremidade inferior pode causar edema restrito à porção distal da perna afetada. Aumentos *generalizados* da pressão venosa, com resultante edema sistêmico, ocorrem com mais frequência na *insuficiência cardíaca congestiva* (Capítulo 10). Vários fatores aumentam a pressão hidrostática venosa em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (Fig. 3-3). O débito cardíaco reduzido leva à hipoperfusão dos rins, deflagrando o eixo renina-angiotensina-aldosterona e induzindo retenção de sódio e água (*hiperaldosteronismo secundário*). Em pacientes com função cardíaca normal, essa adaptação aumenta o enchimento e o débito cardíacos, melhorando desse modo a perfusão renal. Entretanto, o coração insuficiente geralmente não é capaz de aumentar seu débito em resposta aos aumentos compensatórios do volume sanguíneo. Em vez disso, segue-se um círculo vicioso de retenção de fluido, aumento das pressões hidrostáticas venosas e piora do edema. A não ser que o débito cardíaco seja restaurado ou a retenção de água renal seja reduzida (p. ex., por restrição de sal ou tratamento com diuréticos ou antagonistas da aldosterona) essa espiral descendente continua. Por ser o hiperaldosteronismo secundário uma característica comum do edema generalizado, a restrição de sal, os diuréticos e os antagonistas da aldosterona também são valiosos no tratamento do edema generalizado resultante de outras causas.

Pressão Osmótica Plasmática Reduzida

Sob circunstâncias normais, a albumina é responsável por quase metade da proteína plasmática total. Portanto, condições nas quais a albumina da circulação se perdeu ou foi sintetizada em quantidades inadequadas são as causas comuns de pressão osmótica plasmática reduzida. Na *síndrome nefrótica* (Capítulo 13), os capilares glomerulares danificados passam a extravasar, levando à perda de albumina (e de outras proteínas plasmáticas) na urina e ao desenvolvimento de edema generalizado. Ocorre redução na síntese de albumina no quadro de doença hepática grave (p. ex., *cirrose*) (Capítulo 15) e desnutrição proteica (Capítulo 7). Independentemente da causa, baixos níveis de albumina levam, gradualmente, a edema, volume intravascular reduzido, hipoperfusão renal e hiperaldosteronismo secundário. Infelizmente, maior retenção de sal e água pelos rins não só falha em corrigir o déficit de volume plasmático, mas também exacerba o edema, visto que o defeito primário — proteína sérica baixa — persiste.

Obstrução Linfática

A drenagem linfática prejudicada e o consequente *linfedema* normalmente resultam de obstrução localizada causada por uma condição inflamatória ou neoplásica. Por exemplo, a infecção parasitária *filariose* pode causar edema maciço da extremidade inferior e genitália externa (a chamada *elefantíase*), produzindo fibrose linfática e linfonodal inguinal. Infiltração e obstrução dos linfonodos superficiais por câncer de mama podem causar edema da pele sobrejacente; a aparência característica de pequenas depressões na pele da mama afetada é chamada de *pele em casca de laranja*. Também pode ocorrer linfedema como complicação da terapia. Um quadro relativamente comum dessa entidade clínica ocorre em mulheres com câncer de mama submetidas a ressecção e/ou irradiação dos linfonodos axilares, podendo estes se romper e obstruir a drenagem linfática, resultando em grave linfedema do braço.

Retenção de Sódio e Água

A excessiva retenção de sal (e obrigatoriamente sua água associada) pode induzir o edema aumentando a pressão hidrostática (devido à expansão do volume intravascular) e reduzindo a pressão osmótica plasmática. Observa-se excessiva retenção de sal e água em grande variedade de doenças que comprometem a função renal, incluindo *glomerulonefrite pós-estreptocócica* e *insuficiência renal aguda* (Capítulo 13).

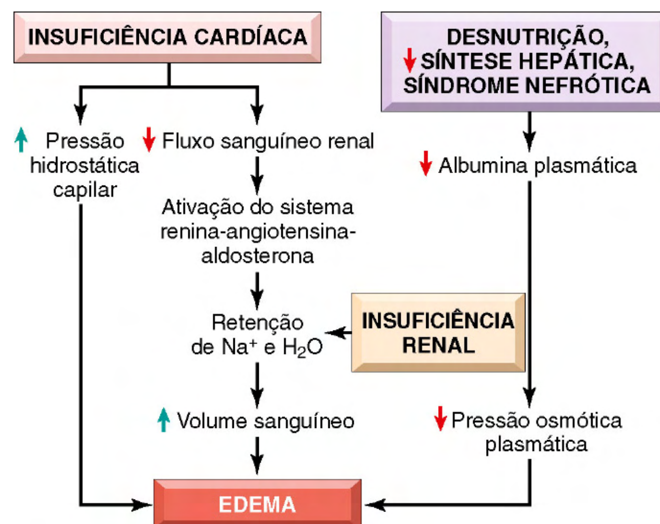


Figura 3-3 Vias que levam ao edema sistêmico devido a insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou pressão osmótica plasmática reduzida.

MORFOLOGIA

O edema é facilmente reconhecido à inspeção geral; o exame microscópico mostra nitidez e separação dos elementos da matriz extracelular. Embora qualquer tecido possa ser envolvido, o edema é encontrado com mais frequência em tecidos subcutâneos, pulmão e cérebro.

O **edema subcutâneo** pode ser difuso, mas normalmente acumula-se de preferência nas partes do corpo posicionadas em maior distância abaixo do coração, onde as pressões hidrostáticas são maiores. Assim, o edema é tipicamente mais pronunciado nas pernas na posição em pé e no sacro na posição deitada, uma relação denominada **edema dependente**. A pressão digital sobre o tecido subcutâneo edematoso desloca o fluido intersticial deixando uma depressão na forma do dedo; essa aparência é chamada de **edema depressível**. O edema decorrente de **disfunção renal** ou **síndrome nefrótica** com frequência se manifesta primeiro em tecidos conjuntivos frouxos (p. ex., nas pálpebras, causando **edema periorbital**). No **edema pulmonar**, em geral, os pulmões têm duas a três vezes seu peso normal, e a secção revela um fluido espumoso, algumas vezes sanguinolento, que consiste em uma mistura de ar, fluido de edema e hemácias extravasadas. O **edema cerebral** pode ser localizado (p. ex., devido a abscesso ou tumor) ou generalizado, dependendo da natureza e extensão do processo patológico ou lesão. No edema generalizado, os sulcos são estreitos, enquanto os giros estão entumescidos e achatados contra o crânio.

Correlação Clínica

Os efeitos do edema são variáveis, indo desde o mero incômodo até o edema rapidamente fatal. É importante reconhecer o edema subcutâneo primariamente por sinalizar o potencial para doença cardíaca ou renal de base; contudo, quando significativo, pode também comprometer a cicatrização de feridas ou a eliminação de infecções. O edema pulmonar é um problema clínico comum visto com mais frequência no quadro de insuficiência ventricular esquerda, mas também pode ocorrer na insuficiência renal, síndrome da angústia respiratória aguda (Capítulo 11) e em desordens inflamatórias e infecciosas do pulmão. Pode causar morte pela interferência na função ventilatória normal; além de impedir a difusão de oxigênio, o fluido do edema alveolar também cria um ambiente favorável para infecções. O edema cerebral é potencialmente fatal; se o inchaço for grave, o cérebro pode se *herniar* (extruda-se) através do forame magno. Com o aumento da pressão intracraniana, o suprimento vascular do tronco encefálico pode ser comprimido. Ambas as condições podem causar morte por lesão dos centros bulbares (Capítulo 22).

RESUMO

Edema

- Edema é o resultado do movimento de fluido da vasculatura para dentro do espaço intersticial; o fluido pode ser pobre em proteínas (*transudato*) ou rico em proteínas (*exsudato*).
- O edema pode ser causado por:
  - Pressão hidrostática aumentada (p. ex., insuficiência cardíaca)
  - Permeabilidade vascular aumentada (p. ex., inflamação)
  - Pressão osmótica coloide diminuída devido à reduzida albumina plasmática
    - síntese diminuída (p. ex., doença hepática, desnutrição proteica)
    - perda aumentada (p. ex., síndrome nefrótica)
  - obstrução linfática (p. ex., inflamação ou neoplasia)
  - retenção de sódio (p. ex., insuficiência renal)

HEMORRAGIA

A *hemorragia*, definida como o extravasamento de sangue, ocorre em várias situações. Conforme descrito anteriormente, o sangramento capilar pode ocorrer em tecidos cronicamente congestionados. O risco de hemorragia (muitas vezes após lesão aparentemente insignificante) é maior em ampla variedade de desordens clínicas coletivamente chamadas de *diáteses hemorrágicas*. Trauma, aterosclerose ou erosão inflamatória ou neoplásica de um vaso também podem levar à hemorragia, que pode ser extensa se o vaso afetado for uma grande veia ou artéria.

A hemorragia pode se manifestar com diferentes aparências e consequências clínicas.

- A hemorragia pode ser externa ou acumular-se dentro de um tecido como um *hematoma* que varia desde insignificante (p. ex., uma contusão) até fatal (p. ex., um hematoma retroperitoneal maciço resultante da ruptura de um aneurisma aórtico dissecante) (Capítulo 9).

  Várias denominações são dadas aos grandes sangramentos dentro das cavidades corporais de acordo com a localização — *hemotórax*, *hemopericárdio*, *hemoperitônio* ou *hemartrose* (nas articulações). Extensas hemorragias podem ocasionalmente resultar em icterícia decorrente da maciça destruição de hemácias e hemoglobina.
- *Petéquias* são diminutas (1-2 mm de diâmetro) hemorragias dentro da pele, membranas mucosas ou superfícies serosas (Fig. 3-4, A); entre suas causas estão contagens plaquetárias baixas (trombocitopenia), função plaquetária defeituosa e perda de suporte da parede vascular, como na deficiência de vitamina C (Capítulo 7).
- A *púrpura* consiste em hemorragias ligeiramente maiores (3-5 mm). Ela pode resultar das mesmas desordens que causam petéquias, assim como de trauma, inflamação vascular (*vasculite*) e maior fragilidade vascular.
- *Equimoses* são hematomas subcutâneos maiores (1-2 cm) (coloquialmente chamados *contusões*). Hemácias extravasadas são fagocitadas e degradadas por macrófagos; as alterações características de cor de uma contusão se devem à conversão enzimática de hemoglobina (cor vermelho-azulada) em bilirrubina (cor azul-esverdeada) e, eventualmente, em hemossiderina (dourado-amarronzada).

A significância clínica de qualquer hemorragia em especial depende do volume de sangue perdido e da velocidade do sangramento. A rápida perda de até 20% do volume sanguíneo ou as perdas lentas de quantidades até maiores podem ter pouco impacto sobre adultos saudáveis; perdas maiores, entretanto, podem causar *choque hemorrágico* (*hipovolêmico*) (discutido

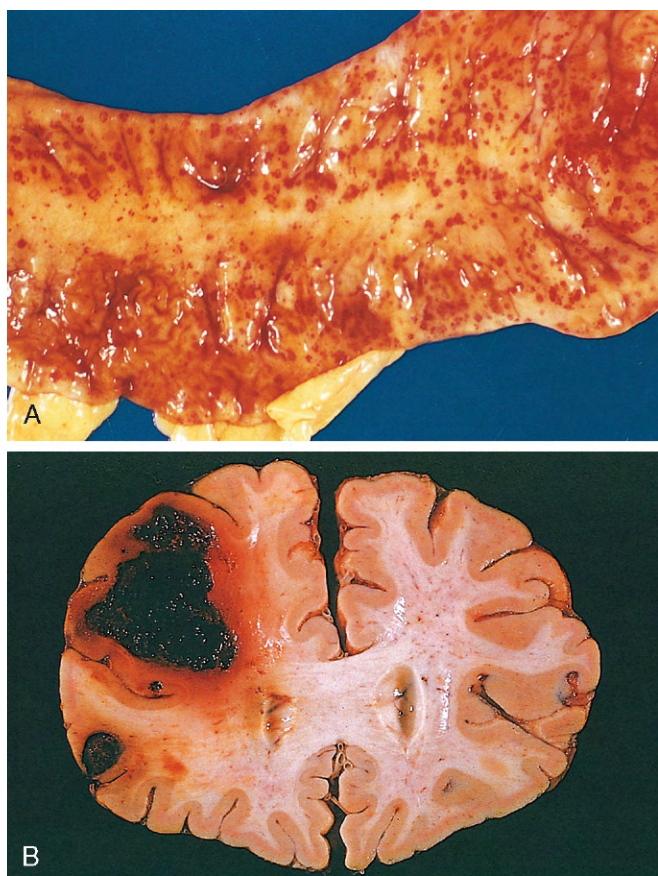


Figura 3-4 A, Hemorragias petequiais pontilhadas da mucosa colônica como consequência de trombocitopenia. **B,** Hemorragia intracerebral.

posteriormente). O local da hemorragia também é importante; o sangramento que seria insignificante nos tecidos subcutâneos pode causar morte se localizado no cérebro (Fig. 3-4, B). Finalmente, a perda sanguínea externa crônica ou recorrente (p. ex., por úlcera péptica ou sangramento menstrual) muitas vezes culmina em anemia ferropriva como consequência da perda de ferro na hemoglobina. Em contrapartida, o ferro é reciclado com eficiência das hemácias fagocitadas; assim, o sangramento interno (p. ex., um hematoma) não leva à deficiência de ferro.

HEMOSTASIA E TROMBOSE

A *hemostasia normal* consiste em uma série de processos regulados que mantêm o sangue em estado fluido, sem coágulos, nos vasos normais, formando ao mesmo tempo e rapidamente um *tampão hemostático*, localizado no sítio de lesão vascular. A contraparte patológica da hemostasia é a *trombose*, a formação de coágulo sanguíneo (*trombo*) dentro de vasos intactos. Tanto a hemostasia como a trombose envolvem três elementos: *parede vascular*, *plaquetas* e *cascata de coagulação*. Aqui a discussão começa com a hemostasia normal e sua regulação.

Hemostasia Normal

As principais etapas do processo de hemostasia e sua regulação são resumidas a seguir e mostradas na Figura 3-5.

- A lesão vascular causa *vasoconstrição arteriolar* transitória por meio de mecanismos neurogênicos reflexos, aumentados pela secreção local de *endotelina* (um potente vasoconstritor derivado do endotélio) (Fig. 3-5, A). Esse efeito é fugaz, porém, e o sangramento rapidamente retornaria se não fosse a ativação de plaquetas e dos fatores de coagulação.
- A *lesão endotelial* expõe a matriz extracelular (MEC) subendotelial altamente trombogênica, facilitando a *adesão, ativação e agregação plaquetárias*. A formação do tampão plaquetário inicial é chamada de *hemostasia primária* (Fig. 3-5, B).
- A lesão endotelial também expõe o fator tecidual (conhecido como *fator III* ou *tromboplastina*), uma glicoproteína pró-coagulante envolta por membrana sintetizada pelas células endoteliais. O fator tecidual exposto, agindo em conjunto com o fator VII, é o principal gatilho *in vivo* da cascata de coagulação, e sua ativação eventualmente culmina na *ativação da trombina*, que tem vários papéis na regulação da coagulação.
- A *trombina ativada* promove a formação de um coágulo insolúvel de *fibrina* por clivagem de fibrinogênio; a trombina também é um potente ativador de plaquetas adicionais, que servem para reforçar o tampão hemostático. Essa sequência, denominada hemostasia secundária, resulta na formação de um coágulo estável capaz de impedir mais hemorragia (Fig. 3-5, C).
- À medida que o sangramento é controlado, mecanismos contrarregulatórios (p. ex., fatores que produzem fibrinólise, como o *ativador do plasminogênio tipo tecidual*) são postos em movimento para assegurar que a formação de coágulo seja limitada ao local da lesão (Fig. 3-5, D).

A seguir, são discutidos em mais detalhes os papéis do endotélio, das plaquetas e da cascata de coagulação.

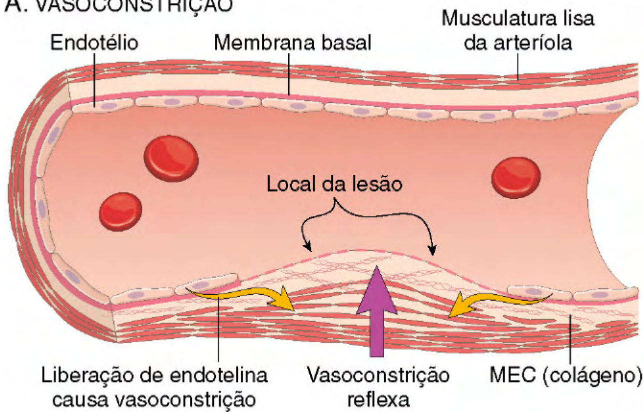
Endotélio

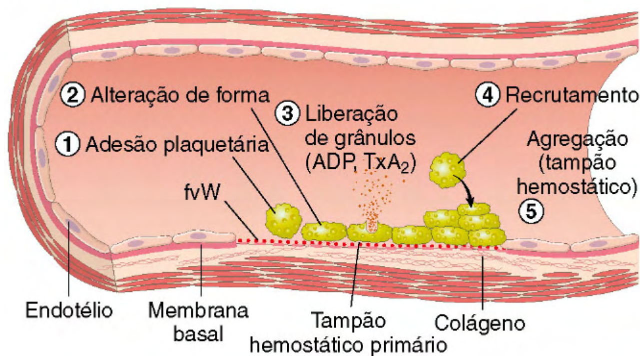
As células endoteliais são reguladores centrais da hemostasia; o equilíbrio entre as atividades anti e protrombóticas do endotélio determina se ocorre formação, propagação ou dissolução de trombo. Células endoteliais normais expressam uma variedade de fatores *anticoagulantes* que inibem a agregação plaquetária e a coagulação, e promovem fibrinólise; após a lesão ou a ativação, porém, esse equilíbrio se altera, e as células endoteliais adquirem numerosas atividades *pró-coagulantes* (Fig. 3-6). Além do trauma, o endotélio pode ser ativado por patógenos microbianos, forças hemodinâmicas e uma série de mediadores pró-inflamatórios (Capítulo 2).

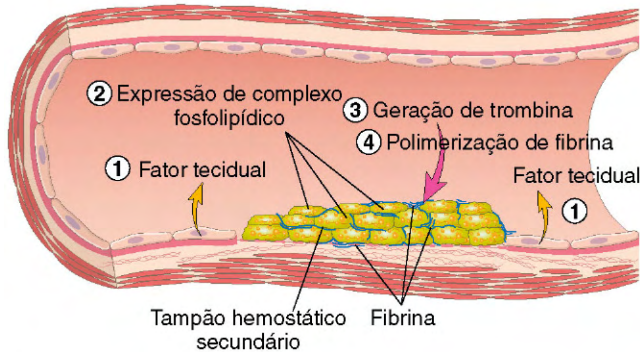
Propriedades Antitrombóticas do Endotélio Normal

Efeitos Inibidores sobre as Plaquetas. O endotélio intacto impede que as plaquetas (e os fatores de coagulação plasmática) se juntem à MEC subendotelial altamente trombogênica. As plaquetas não ativadas não aderem ao endotélio normal; mesmo com plaquetas ativadas, a prostaciclina (isto é, a prostaglandina I_2 [PGI_2]) e o óxido nítrico produzido pelo endotélio impedem sua adesão. Ambos os mediadores também são potentes vasodilatadores e inibidores da agregação plaquetária; sua síntese pelas células endoteliais é estimulada por uma série de fatores (p. ex., trombina, citocinas) produzidos durante a coagulação. As células endoteliais também produzem adenosina difosfatase, que degrada o difosfato de adenosina (ADP) e inibe mais a agregação plaquetária (veja posteriormente).

Efeitos Inibidores sobre os Fatores de Coagulação. Essas ações são mediadas por fatores expressos nas superfícies endoteliais, particularmente as moléculas do tipo heparina, trombomodulina







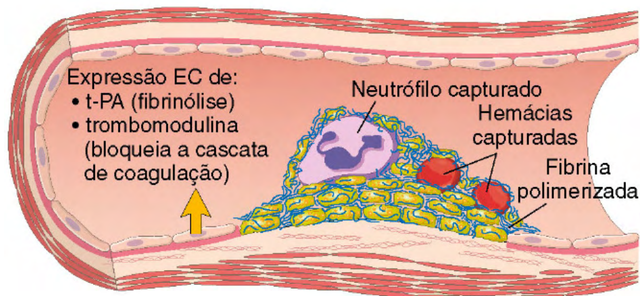


Figura 3-5 Hemostasia normal. **A,** Após lesão vascular, fatores neuro-humorais locais induzem vasoconstrição transitória. **B,** Plaquetas ligam os receptores de glicoproteína Ib (GpIb) ao fator de von Willebrand (fvW) na matriz extracelular (MEC) exposta e são ativadas, sofrendo alteração de forma e liberação de grânulos. A adenosina difosfato liberada (ADP) e o tromboxano A_2 (TxA_2) induzem a agregação plaquetária adicional pela ligação de receptores Gp IIb-IIIa ao fibrinogênio. Essa agregação plaquetária preenche o defeito vascular, formando o tampão hemostático *primário*. **C,** Ativação local da cascata de coagulação (envolvendo fator tecidual e fosfolipídeos plaquetários) resulta na polimerização de fibrina, "cimentando" as plaquetas em um *tampão hemostático secundário*, que é maior e mais estável que o tampão primário e contém hemácias e leucócitos capturados. **D,** Mecanismos contrarregulatórios, como liberação de t-PA (ativador de plasminogênio tecidual, um produto fibrinolítico) e trombomodulina (que interfere na cascata de coagulação), limitam o processo hemostático ao local da lesão.

e inibidor da via de fator tecidual (Fig. 3-6). As *moléculas do tipo heparina* agem indiretamente: elas são cofatores que aumentam muito a inativação da trombina (e de outros fatores de coagulação) por meio da proteína plasmática *antitrombina III*. A *trombomodulina* também age indiretamente: liga-se à trombina, modificando portanto a especificidade do substrato da trombina, para, em vez de clivar fibrinogênio, clivar e ativar proteína C, um anticoagulante. A proteína C ativada inibe a coagulação por meio de clivagem e inativação de dois pró-coagulantes, fator V e fator VIIIa; ela requer um cofator, proteína S, que também é sintetizada pelas células endoteliais. Finalmente, o inibidor da via do fator tecidual (TFPI) inibe diretamente o complexo fator tecidual-fator VIIa e o fator Xa.

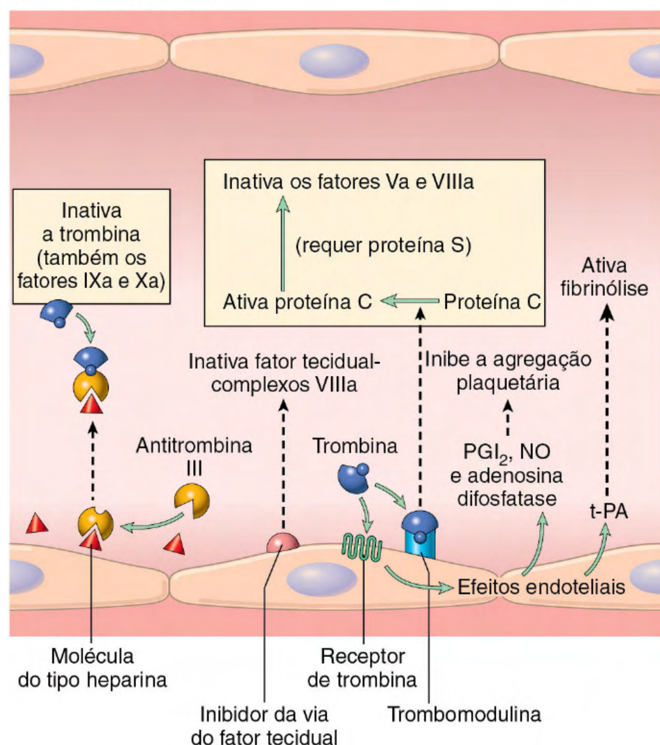
Fibrinólise. As células endoteliais sintetizam o *ativador de plasminogênio do tipo tecidual*, uma protease que cliva plasminogênio para plasmina; esta, por sua vez, cliva a fibrina para degradar os trombos.

Propriedades Pró-trombóticas do Endotélio Lesionado ou Ativado

Ativação de Plaquetas. A lesão endotelial põe as plaquetas em contato com a MEC subendotelial, a qual inclui entre seus constituintes o *fator de von Willebrand* (*fvW*), uma grande proteína multimérica que é sintetizada por células endoteliais (CE). O fvW se mantém aderido à MEC por meio de interações com o colágeno e também se liga fortemente à Gp1b, uma glicoproteína encontrada na superfície das plaquetas. Essas interações permitem a ação do fvW como uma espécie de cola molecular que liga fortemente as plaquetas às paredes desnudas do vaso (Fig. 3-7).

Ativação de Fatores de Coagulação. Em resposta às citocinas (p. ex., fator de necrose tumoral [TNF] ou interleucina 1 [IL-1]) ou certos produtos bacterianos incluindo endotoxina, as células endoteliais produzem *fator tecidual*, o principal ativador *in vivo* da coagulação, e são um regulador decrescente da expressão da trombomodulina. As células endoteliais também ligam os fatores de coagulação IXa e Xa (veja a seguir), o que aumenta as atividades catalíticas desses fatores.

Efeitos Antifibrinolíticos. As células ativadas secretam *inibidores do ativador do plasminogênio* (PAIs), os quais limitam a fibrinólise e, portanto, favorecem a trombose.



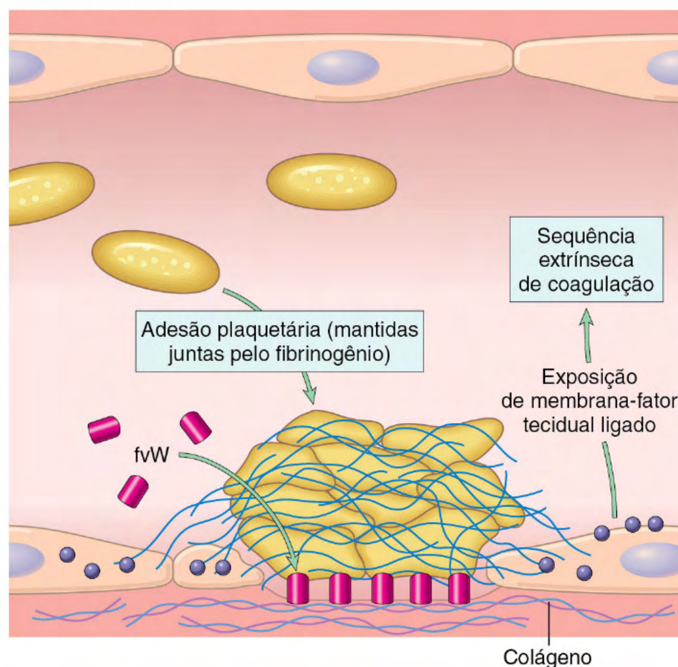


Figura 3-6 Propriedades anticoagulantes do endotélio normal (*esquerda*) e propriedades pró-coagulantes do endotélio lesionado ou ativado (*direita*). NO, óxido nítrico; PGI_2, prostaglandina I_2 (prostaciclina). T-PA, ativador do plasminogênio tecidual; fvW, fator de von Willebrand. Os receptores de trombina também são chamados de receptores ativados de protease (PARs).

RESUMO

Células Endoteliais e Coagulação

- Células endoteliais normais, íntegras, ajudam a manter o fluxo sanguíneo pela inibição da ativação plaquetária e dos fatores de coagulação.
- As células endoteliais estimuladas por lesão ou citocinas inflamatórias fazem a regulação crescente da expressão dos fatores pró-coagulantes (p. ex., fator tecidual), que promovem a coagulação, e a regulação decrescente da expressão dos fatores anticoagulantes.
- A perda da integridade endotelial expõe o fvW subendotelial e o colágeno da membrana basal, estimulando a adesão plaquetária, a ativação plaquetária e a formação de coágulo.

Plaquetas

As plaquetas são fragmentos celulares anucleados descartados na circulação sanguínea por megacariócitos medulares. Elas têm um papel crítico na hemostasia normal pela formação de um tampão hemostático, que sela os defeitos vasculares, e pela provisão de uma superfície que recruta e concentra os fatores de coagulação ativados. A função plaquetária depende de vários receptores de glicoproteína da família da integrina, um citoesqueleto contrátil, e dois tipos de grânulos citoplasmáticos:

- *Grânulos* α que expressam a molécula de adesão, selectina P, em suas membranas (Capítulo 2) e contêm fibrinogênio,

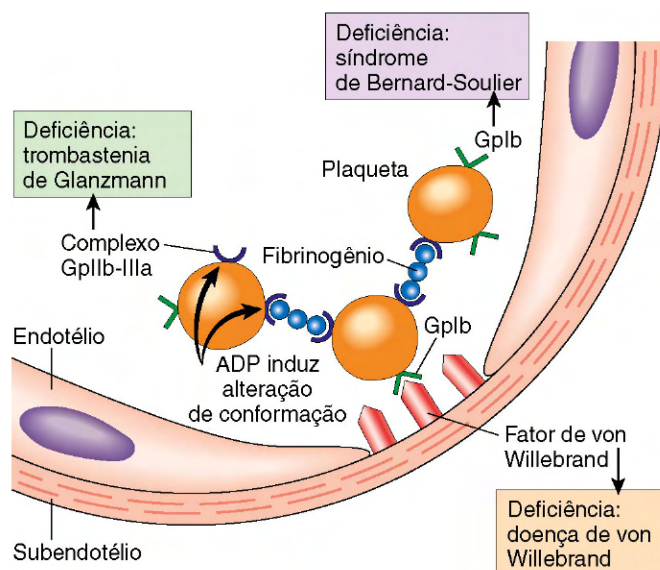


Figura 3-7 Adesão e agregação plaquetárias. O fator de von Willebrand funciona como uma ponte de *adesão* entre o colágeno subendotelial e o receptor plaquetário de glicoproteína Ib (GpIb). A *agregação* plaquetária é realizada pela ligação de fibrinogênio aos receptores GpIIb-IIIa em diferentes plaquetas. Deficiências congênitas nos vários receptores ou moléculas de união levam às doenças indicadas nos *boxes coloridos*. ADP, adenosina difosfato.

fibronectina, fatores V e VIII, fator 4 plaquetário (uma quimiocina ligante de heparina), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator β de transformação de crescimento (TGF-β).
- *Corpos densos* (grânulos δ), que contêm adenina nucleotídeos (ADP e ATP), cálcio ionizado, histamina, serotonina e epinefrina.

Após a lesão vascular, as plaquetas encontram constituintes da MEC (o colágeno é o mais importante) e glicoproteínas adesivas como o fvW. Isso desencadeia uma série de eventos que levam à (1) adesão plaquetária, (2) ativação plaquetária e (3) agregação plaquetárira (Fig. 3-5, B).

Adesão Plaquetária

A adesão plaquetária inicia a formação de coágulo e depende do fvW e da glicoproteína plaquetária Gp1b. Sob estresse de cisalhamento (p. ex., no fluxo sanguíneo), o fvW sofre alteração de sua conformação, assumindo uma forma estendida que permite sua ligação simultânea ao colágeno na MEC e à Gp1b plaquetária (Fig. 3-7). A importância dessa interação adesiva é ressaltada pelas deficiências genéticas do fvW e da Gp1b, resultando ambos em desordens hemorrágicas — doença de von Willebrand (Capítulo 11) e doença de Bernard-Soulier (uma condição rara), respectivamente.

Ativação Plaquetária

A adesão plaquetária leva a uma irreversível alteração de forma e secreção (reação de liberação) de ambos os tipos de grânulos — um processo denominado *ativação plaquetária*. O cálcio e o ADP liberados dos grânulos δ são especialmente importantes em eventos subsequentes visto que o cálcio é exigido por vários fatores de coagulação e o ADP é um potente ativador de plaquetas em repouso. As plaquetas ativadas também sintetizam tromboxano A_2 (TxA_2) (Capítulo 2), uma prostaglandina que ativa plaquetas adicionais próximas, além de ter papel importante na agregação plaquetária (descrita adiante). Durante a ativação, as plaquetas sofrem drástica alteração na forma, passando de discos lisos para esferas com numerosas extensões longas e espiculadas, assim como alterações mais sutis na constituição de suas membranas plasmáticas. As alterações de forma aumentam a subsequente agregação e também a área de superfície disponível para interação com os fatores de coagulação. As sutis alterações da membrana incluem maior expressão de superfície dos *fosfolipídeos* com carga negativa, os quais fornecem locais de ligação, tanto para o cálcio como para os fatores de coagulação, e modificação de conformação da plaqueta GpIIb/IIIa que lhe permite ligar-se ao fibrinogênio.

Agregação Plaquetária

A agregação plaquetária segue-se à adesão e ativação plaquetária, e é estimulada por alguns dos mesmos fatores que induzem a ativação plaquetária, como o TxA_2. A agregação é promovida pelas interações de ligação entre o fibrinogênio e os receptores GpIIb/IIIa nas plaquetas adjacentes (Fig. 3-7). A importância dessa interação é ressaltada por uma rara deficiência herdada de GpIIb/IIIa (trombastenia de Glanzmann), que está associada a sangramento e incapacidade de agregação das plaquetas. O reconhecimento do papel central dos receptores GpIIb/IIIa na agregação plaquetária estimulou o desenvolvimento de agentes antitrombóticos que inibem a função de GpIIb/IIIa.

A concomitante ativação da cascata de coagulação gera trombina que estabiliza o tampão plaquetário por meio de dois mecanismos:

- A trombina ativa um receptor de superfície plaquetária (receptor ativado por protease [PAR]), que em conjunto com ADP e TxA_2 aumenta mais agregação plaquetária. Segue-se a *contração plaquetária*, criando uma massa irreversivelmente fundida de plaquetas que constitui o *tampão hemostático secundário* definitivo.
- A trombina converte fibrinogênio em *fibrina* (discutida brevemente) na circunvizinhança do tampão, cimentando o tampão plaquetário em posição.

Hemácias e leucócitos também são encontrados nos tampões hemostáticos. Os leucócitos aderem às plaquetas por meio de selectina P e ao endotélio por meio de várias moléculas de adesão (Capítulo 2); eles contribuem para a resposta inflamatória que acompanha a trombose. A trombina também promove inflamação estimulando a adesão de neutrófilo e monócito (descrito posteriormente) e gerando *produtos de divisão da fibrina* quimiotáticos durante clivagem do fibrinogênio.

Interações Plaquetárias-Endoteliais

A interação de plaquetas e endotélio causa profundo impacto na formação dos coágulos. Por exemplo, a prostaglandina PGI_2 (sintetizada pelo endotélio normal) é um vasodilatador e inibe a agregação plaquetária, enquanto TxA_2 (sintetizado por plaquetas ativadas, conforme discutido anteriormente) é um potente vasoconstritor. O equilíbrio entre os efeitos oponentes de PGI_2 e TxA_2 varia: em vasos normais, os efeitos da PGI_2 dominam e a agregação plaquetária é impedida, enquanto a lesão endotelial diminui a produção de PGI_2 e promove a agregação plaquetária e a produção de TxA_2. A utilidade clínica da aspirina (um inibidor de cicloxigenase irreversível) na redução do risco de trombose coronariana está em sua capacidade de bloquear permanentemente a produção de TxA_2 pelas plaquetas que não têm capacidade para a síntese de proteína. Embora a produção de PGI_2 endotelial também seja inibida pela aspirina, as células endoteliais podem ressintetizar a ciclogenase, superando assim o bloqueio. De forma similar à PGI_2, o óxido nítrico derivado do endotélio também age como vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária (Fig. 3-6).

RESUMO

Adesão, Ativação e Agregação Plaquetárias

- A lesão endotelial expõe a MEC da membrana basal subjacente; as plaquetas aderem à MEC, principalmente, por ligação dos receptores de GpIb plaquetária ao fvW.
- A adesão leva à ativação plaquetária, um evento associado à secreção dos conteúdos de grânulos plaquetários, incluindo cálcio (um cofator para as várias proteínas de coagulação) e ADP (um mediador de mais ativação plaquetária); alterações drásticas de forma e composição da membrana; bem como ativação dos receptores GpIIb/IIIa.
- Os receptores GpIIb/IIIa nas plaquetas ativadas formam ligações cruzadas em ponte com o fibrinogênio, levando à agregação plaquetária.
- A concomitante ativação de trombina promove a deposição de fibrina, cimentando o tampão plaquetário em posição.

Cascata de Coagulação

A cascata de coagulação constitui o terceiro braço do sistema hemostático. As vias são esquematicamente apresentadas na Figura 3-8; são discutidos aqui somente os princípios gerais.

A cascata de coagulação é uma série sucessiva de reações enzimáticas amplificadoras. A cada etapa do processo, uma proenzima sofre proteólise para se tornar uma enzima ativa, a qual por sua vez faz a proteólise da proenzima seguinte na série, levando eventualmente à ativação da trombina e à formação de fibrina. *A trombina tem um papel-chave*, visto que age em numerosos pontos da cascata (delineada na Fig. 3-8). A trombina proteolisa *fibrinogênio* em monômeros de *fibrina* que se polimeriza em gel insolúvel; esse gel envolve plaquetas e outras células circulantes no tampão hemostático secundário definitivo. Os polímeros de fibrina são estabilizados pela atividade de ligação cruzada do fator XIIIa, que também é ativado pela trombina.

Cada reação na via depende da montagem de um complexo composto por uma *enzima* (um fator de coagulação ativado), um *substrato* (uma proenzima forma o fator de coagulação seguinte na série) e um *cofator* (um acelerador de reação). Esses componentes são tipicamente montados em uma *superfície fosfolipídica* (fornecida por células endoteliais ou plaquetas) e mantidas juntas pelas interações que dependem dos *íons cálcio* (explicando por que a coagulação sanguínea é impedida por quelantes de cálcio). Como é mostrado na Figura 3-9, a cascata sequencial

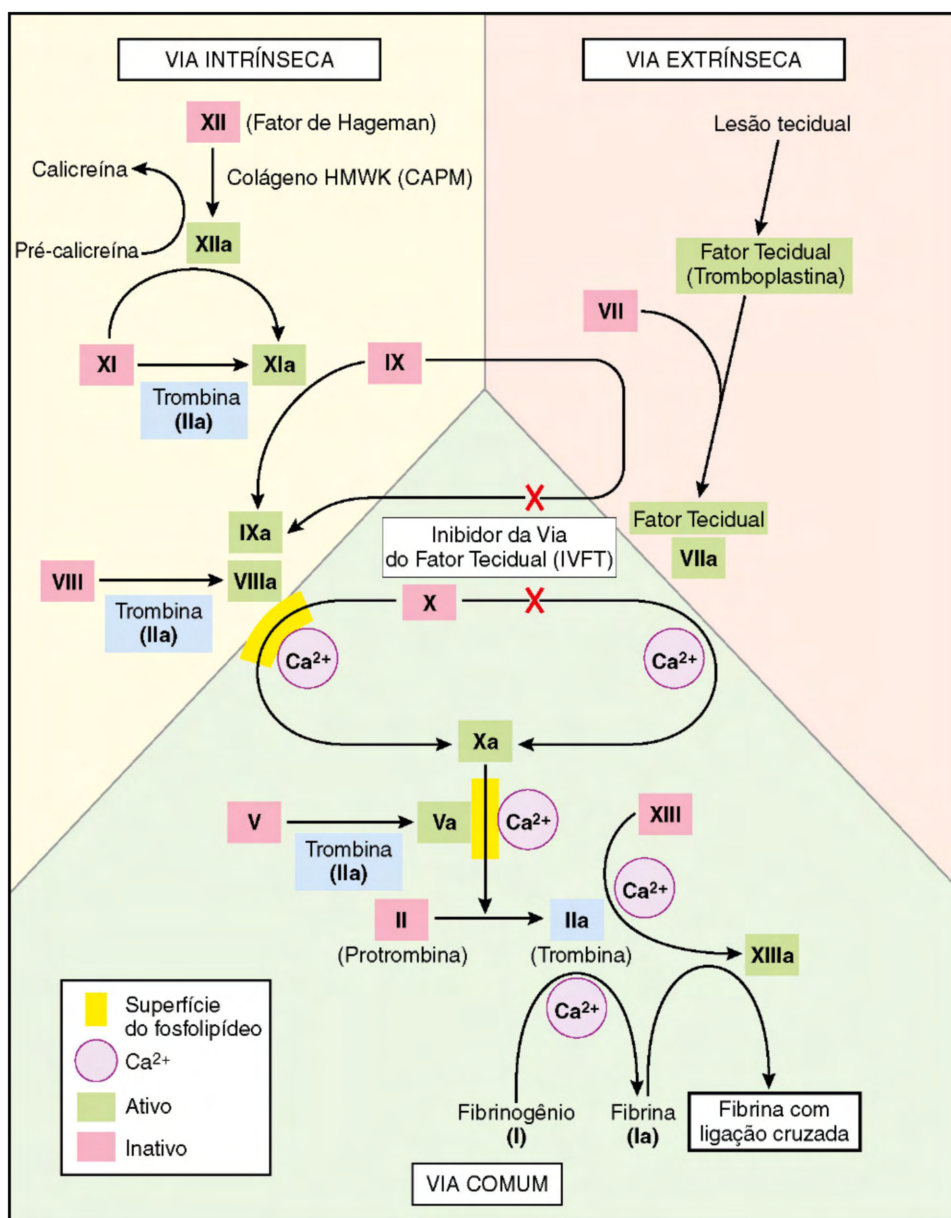


Figura 3-8 A cascata de coagulação. O fator IX pode ser ativado pelo fator XIa ou pelo fator VIIa: em testes laboratoriais, a ativação é predominantemente dependente do fator XIa, enquanto *in vivo* o fator VIIa parece ser o ativador predominante do fator IX. Os fatores nos *boxes vermelhos* representam moléculas inativas; fatores ativados, indicados em *a* minúsculo, estão nos *boxes verdes*. Note que a trombina (fator IIa) (em *boxes azuis-claros*) contribui para a coagulação através de múltiplas alças de *feedback* positivo. Os *X vermelhos* denotam pontos em que o inibidor da via do fator tecidual (TFPI) inibe a ativação do fator X e do fator IX pelo fator VIIa. CAPM, cininogênio de alto peso molecular; FL, fosfolipídeo.

Figura 3-9 Conversão sequencial de fator X em fator Xa por via extrínseca, seguida pela conversão do fator II (protrombina) em fator IIa (trombina). O complexo de reação inicial consiste em uma protease (fator VIIa), um substrato (fator X) e um acelerador de reação (fator tecidual) montado em uma superfície fosfolipídica plaquetária. Íons cálcio mantêm juntos os componentes e são essenciais para a reação. O fator ativado Xa torna-se então o componente protease do complexo seguinte na cascata, convertendo protrombina em trombina (fator IIa) na presença de um diferente acelerador de reação, o fator Va.

de ativação pode ser semelhante a uma "dança" de complexos, sendo os fatores de coagulação passados sucessivamente de um parceiro para o seguinte. Entre parênteses, a capacidade dos fatores de coagulação II, VII, IX e X de se ligarem ao cálcio requer que grupos γ-carboxílicos adicionais sejam um complemento enzimático de certos resíduos do ácido glutâmico nessas proteínas. Essa reação requer vitamina K como cofator e é antagonizada por drogas como o *coumadin*, que tem uso amplo como anticoagulante.

Tradicionalmente, a coagulação sanguínea divide-se em vias *extrínseca* e *intrínseca,* convergindo na ativação do fator X (Fig. 3-8). A via extrínseca foi designada dessa maneira por exigir a adição de um deflagrador exógeno (fornecido originalmente por extratos teciduais); a via intrínseca só exige o fator XII (fator de Hageman) para uma superfície com carga negativa (até o vidro é suficiente). Entretanto, essa divisão é principalmente um artefato dos testes *in vitro*; há de fato várias interconexões entre as duas vias. A via extrínseca é a mais relevante em termos físicos para ocorrer a coagulação após dano vascular; ela é ativada pelo *fator tecidual*, uma glicoproteína ligada à membrana expressa nos locais de lesão.

Os laboratórios clínicos avaliam a função dos dois braços da via usando dois testes-padrão.

- O *tempo de protrombina* (TP) faz a triagem da atividade das proteínas na via extrínseca (fatores VII, X, II, V e fibrinogênio). O TP é realizado por adição de fosfolipídeos e fator tecidual ao plasma citrado do paciente (o citrato de sódio quela o cálcio e impede a coagulação espontânea), seguido pelo cálcio, e o tempo para a formação de coágulo de fibrina (geralmente 11-13 segundos) é registrado. Como o fator VII é um fator de coagulação dependente de vitamina K com meia-vida menor (aproximadamente sete horas), o TP é usado para guiar o tratamento dos pacientes com antagonistas de vitamina K (p. ex., coumadin).
- O *tempo de tromboplastina parcial* (TTP) faz a triagem da atividade das proteínas na via intrínseca (fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, II e fibrinogênio). O TTP é realizado com a adição de um ativador com carga negativa do fator XII (p. ex., vidro moído) e fosfolipídeos ao plasma citrado do paciente, seguido por cálcio, registrando-se o tempo necessário para a formação do coágulo (normalmente, 28-35 segundos). O TTP é sensível aos efeitos anticoagulantes e, portanto, é usado para monitorar sua eficácia.

Depois de formada, a trombina não só catalisa as etapas finais na cascata de coagulação, mas também exerce ampla variedade de efeitos sobre a vasculatura local e meio inflamatório; ela até participa ativamente da limitação da extensão do processo hemostático (Fig. 3-10). A maior parte dos efeitos mediados por trombina ocorre por meio de *receptores ativados por protease* (*PARs*), que pertencem a uma família de sete proteínas internas transmembrana. Os PARs estão presentes em vários tipos celulares, incluindo plaquetas, endotélio, monócitos e linfócitos T. A trombina ativa PARs cortando seus domínios extracelulares, provocando uma alteração de conformação que ativa a proteína G associada. Assim, a ativação de PAR é um processo catalítico, explicando a potência impressionante da trombina em desencadear efeitos dependentes de PAR, como aumentar as propriedades adesivas dos leucócitos.

Depois de ativada, a cascata de coagulação deve ser fortemente restrita ao local da lesão para prevenir a coagulação inadequada e, em outra parte da árvore vascular, a coagulação potencialmente perigosa. Além da ativação do fator de restrição em locais de fosfolipídeos expostos, a coagulação também é controlada por três categorias gerais de anticoagulantes:

- *Antitrombina* (p. ex., antitrombina III) inibe a atividade da trombina e outras serinas proteases, ou seja, fatores IXa, Xa,

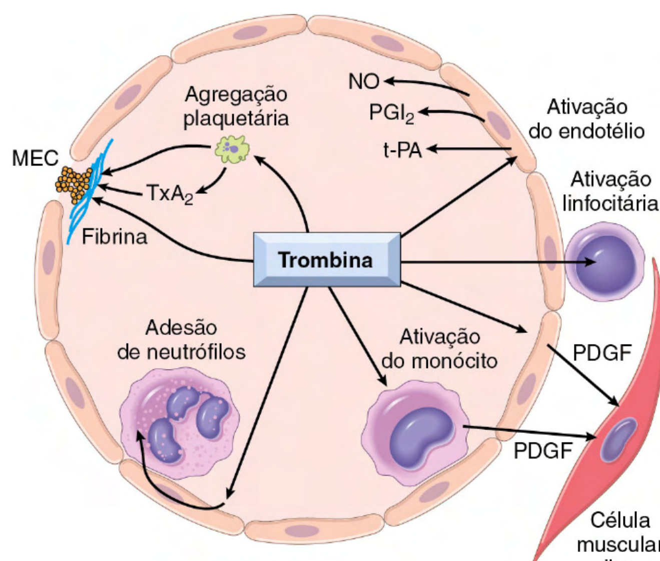


Figura 3-10 Papel da trombina na hemostasia e ativação celular. A trombina gera fibrina por clivagem de fibrinogênio, ativa o fator XIII (que é responsável pela ligação cruzada de fibrina em coágulo insolúvel), além de ativar vários outros fatores de coagulação, amplificando assim a cascata de coagulação (Fig. 3-8). Por meio dos receptores ativados por protease (PARs), a trombina ativa (1) a agregação plaquetária e a secreção de TxA_2; (2) o endotélio, que responde gerando moléculas de adesão leucocitária e uma variedade de mediadores fibrinolíticos (t-PA), vasoativos (NO, PGI_2) ou de citocina (PDGF) e (3) leucócitos, aumentando sua adesão ao endotélio ativado. MEC, matriz extracelular, NO, óxido nítrico; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; PGI_2, prostaglandina I_2 (prostaciclina); TxA2, tromboxano A2; t-PA, ativador do plasminogênio tipo tecidual. Na Figura 3-6 são apresentadas as atividades anticoagulantes mediadas por trombina via trombomodulina. *(Cortesia de permissão de Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute, University of California at San Francisco, San Francisco, California.)*

XIa e XIIa. A antitrombina III é ativada pela ligação a moléculas do tipo heparina nas células endoteliais — daí a utilidade clínica da administração de heparina para limitar a trombose (Fig. 3-6).

- *Proteína C e proteína S* são duas proteínas dependentes da vitamina K que agem em um complexo para a inativação proteolítica dos fatores Va e VIIIa. A ativação de proteína C pela trombomodulina foi descrita anteriormente; a proteína S é um cofator para a atividade da proteína C (Fig. 3-6).
- *Inibidor da via do fator tecidual (IVFT)* é uma proteína secretada pelo endotélio (e outros tipos celulares) que inativa o fator Xa e os complexos fator tecidual-fator VIIa (Fig. 3-8).

A coagulação também põe em movimento uma *cascata fibrinolítica* que modera o tamanho final do coágulo. A fibrinólise é realizada principalmente pela *plasmina*, que quebra a fibrina e interfere em sua polimerização (Fig. 3-11). Os resultantes *produtos da divisão da fibrina* (*FSPs* ou *produtos de degradação da fibrina*) também podem agir como fracos anticoagulantes. Níveis elevados de FSPs (mais notavelmente os *dímeros D* derivados de fibrina) podem ser usados para diagnosticar estados trombóticos anormais, incluindo coagulação vascular disseminada (CID) (Capítulo 11), trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar (descrito em detalhes adiante).

A plasmina é gerada por proteólise de *plasminogênio*, um precursor plasmático inativo, pelo fator XII ou pelos ativadores de plasminogênio (Fig. 3-11). O mais importante dos fatores do plasminogênio é o *ativador de plasminogênio tipo tecidual* (*t-PA*); o t-PA é sintetizado principalmente por células endoteliais, sendo mais ativo quando fixado à fibrina. A afinidade por fibrina confina, em grande parte, a atividade fibrinolítica do t-PA aos locais de trombose recente. O ativador de *plasminogênio tipo uroquinase* (*u-PA*) é outro ativador do plasminogênio presente no plasma e em vários tecidos; ele pode ativar a plasmina na fase de fluido. Além disso, o plasminogênio pode ser clivado para a sua forma ativa pelo produto bacteriano *estreptoquinase*, o qual é usado clinicamente para lisar coágulos em algumas formas de doença trombótica. Como ocorre com qualquer componente regulatório potente, a atividade da plasmina é fortemente restrita. Para prevenir o excesso de plasmina decorrente da lise de trombos indiscriminadamente pelo corpo, a plasmina livre forma rapidamente complexos com a α_2-antiplasmina e é inativada (Fig. 3-11).

As células endoteliais modulam mais o equilíbrio coagulação-anticoagulação, liberando *inibidores do ativador de plasminogênio* (*PAIs*); estes bloqueiam a fibrinólise e conferem um efeito pró-coagulante geral (Fig. 3-11). A produção de PAI é aumentada pelas citocinas inflamatórias (em especial por interferon γ) e provavelmente contribui para a trombose intravascular que acompanha a inflamação grave.

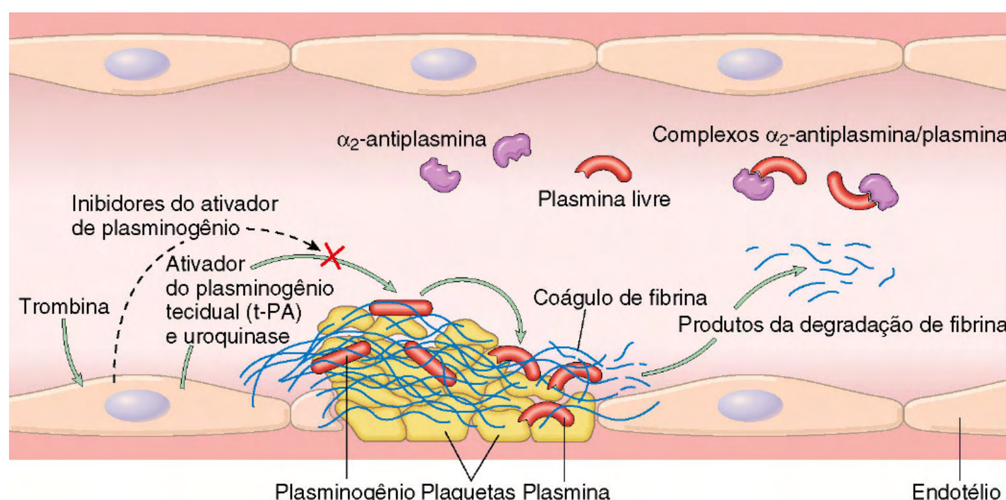


Figura 3-11 O sistema fibrinolítico, ilustrando ativadores e inibidores do plasminogênio (veja o texto).

RESUMO

Fatores de Coagulação

- A coagulação ocorre via conversão enzimática sequencial de uma cascata de proteínas circulantes e localmente sintetizadas.
- O fator tecidual elaborado em locais de lesão é o iniciador mais importante da cascata de coagulação *in vivo*.
- No estágio final de coagulação, a trombina converte fibrinogênio em fibrina insolúvel que contribui para a formação do tampão hemostático definitivo.
- A coagulação normalmente é restrita aos locais de lesão vascular por:
  - limitar a ativação enzimática às superfícies fosfolipídicas por meio de plaquetas ativadas ou endotélio
  - anticoagulantes naturais elaborados em locais de lesão endotelial ou durante a ativação da cascata de coagulação
  - expressão de trombomodulina em células endoteliais normais, que ligam trombina e a convertem em anticoagulante
  - ativação das vias fibrinolíticas (p. ex., pela associação de ativador de plasminogênio tecidual com fibrina)

Trombose

Depois de revisto o processo da hemostasia normal, voltamo-nos agora para as três principais anormalidades que levam *à formação de trombo (chamada de tríade de Virchow):* (1) lesão endotelial, (2) estase ou fluxo sanguíneo turbulento e (3) hipercoagulabilidade do sangue (Fig. 3-12).

Lesão Endotelial

A lesão endotelial é uma causa importante de trombose, particularmente no coração e nas artérias, onde as altas taxas de fluxo poderiam, por outro lado, prevenir a coagulação impedindo a adesão plaquetária ou diluindo os fatores de coagulação. São exemplos de trombose relacionada a dano endotelial: a formação de trombos nas câmaras cardíacas após infarto do miocárdio, sobre placas ulceradas em artérias ateroscleróticas ou em locais de lesão vascular traumática ou inflamatória (*vasculite*). A franca perda de endotélio expõe a MEC subendotelial (levando à adesão plaquetária), libera fator tecidual e reduz a produção local de PGI_2 e de ativadores de plasminogênio. Note-se, porém, *que o endotélio não precisa ser desnudado ou rompido fisicamente para contribuir para o desenvolvimento de trombose; qualquer perturbação do equilíbrio dinâmico dos efeitos protrombóticos do endotélio pode influenciar localmente a coagulação*. Assim, o endotélio disfuncional elabora maiores quantidades de fatores pró-coagulantes (p. ex., moléculas de adesão plaquetária, fator tecidual, PAI) e sintetiza menores quantidades de moléculas anticoagulantes (p. ex., trombomodulina, PGI_2, t-PA). A disfunção endotelial pode ser induzida por uma variedade de agressões, incluindo hipertensão, fluxo sanguíneo turbulento, produtos bacterianos, lesão por radiação, anormalidades metabólicas, como homocistinúria e hipercolesterolemia, e por toxinas absorvidas da fumaça de cigarro.

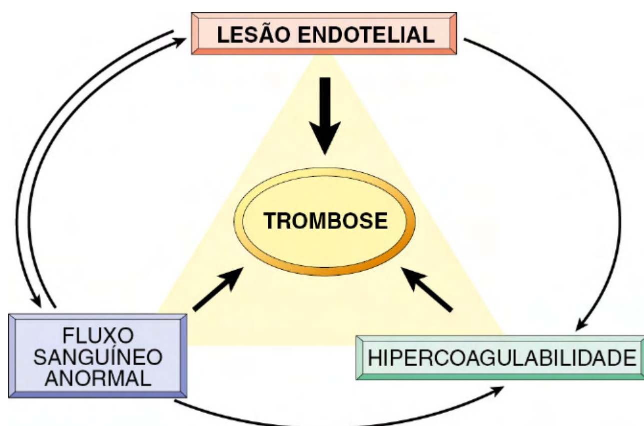


Figura 3-12 Tríade de Virchow na trombose. A integridade endotelial é o fator mais importante. As anormalidades dos procoagulantes e anticoagulantes podem fazer pender a balança em favor da trombose. O fluxo sanguíneo anormal (estase ou turbulência) pode levar à hipercoagulabilidade direta e também indiretamente através da disfunção endotelial.

Fluxo Sanguíneo Anormal

A *turbulência* contribui para trombose arterial e cardíaca por causar lesão ou disfunção endotelial, e também por formar contracorrentes e bolsas locais de estase. A *estase* é um fator importante no desenvolvimento de trombos venosos. Sob condições normais de fluxo sanguíneo *laminar* normal, plaquetas (e outras células sanguíneas) são encontradas principalmente no centro do lúmen do vaso, separadas do endotélio por uma camada plasmática em movimento lento. Em contrapartida, estase e fluxo sanguíneo turbulento (caótico) têm os seguintes efeitos deletérios:

- Ambos promovem a ativação das células endoteliais e aumentam a atividade pró-coagulante, em parte por meio de alterações induzidas pelo fluxo na expressão genética endotelial.
- A estase permite que plaquetas e leucócitos entrem em contato com o endotélio quando o fluxo é lento.
- A estase também torna lenta a eliminação dos fatores de coagulação ativados e impede o influxo de inibidores de fator de coagulação.

O fluxo sanguíneo turbulento e estático contribui para a trombose em uma série de quadros clínicos. Placas ateroscleróticas ulceradas não apenas expõem a MEC subendotelial, mas também causam turbulência. Dilatações aórticas e arteriais anormais, chamadas *aneurismas*, criam estase local e, consequentemente, um local fértil para trombose (Capítulo 9). O infarto agudo do miocárdio resulta em não contração focal do miocárdio. O remodelamento ventricular após infarto mais remoto pode levar à formação de um aneurisma. Em ambos os casos, os trombos murais cardíacos formam-se mais facilmente em decorrência de estase sanguínea local (Capítulo 10). A estenose da valva mitral (p. ex., após doença cardíaca reumática) resulta em dilatação atrial. Em conjunto com a fibrilação atrial, um átrio dilatado é um local de estase profunda, bem como uma localização primária para o desenvolvimento de trombos. As *síndromes de hiperviscosidade* (como *policitemia*) (Capítulo 11) aumentam a resistência ao fluxo e causam estase dos pequenos vasos; as hemácias deformadas da anemia falciforme (Capítulo 11) causam oclusões vasculares, e a estase resultante também predispõe à trombose.

Hipercoagulabilidade

É infrequente a contribuição da hipercoagulabilidade para a trombose arterial ou intracardíaca, mas é um importante fator

de risco subjacente para trombose venosa. É definida livremente como qualquer alteração das vias de coagulação que predisponha as pessoas afetadas à trombose, e pode ser dividida em desordens primárias (genéticas) e secundárias (adquiridas) (Tabela 3-2).

A *hipercoagulabilidade primária* (*herdada*) com mais frequência é causada por mutações no fator V e nos genes da protrombina:

- Aproximadamente 2-15% dos brancos são portadores de uma mutação específica do fator V (chamada mutação de Leiden, segundo a cidade holandesa onde foi descrita pela primeira vez). A mutação altera um resíduo de aminoácido no fator V e o torna resistente à proteína C. Assim é perdido um importante mecanismo antitrombótico. Os heterozigotos são portadores de um risco cinco vezes maior de trombose venosa, tendo os homozigotos um risco 50 vezes maior.
- A substituição de um único nucleotídeo (G para A) na região não traduzida 3′ do gene da protrombina é um alelo bastante comum (encontrado em 1-2% da população geral). Essa variante resulta em aumento da transcrição de protrombina e está associada a um risco quase três vezes maior de tromboses venosas.
- Os estados hipercoaguláveis primários menos comuns incluem deficiências herdadas de anticoagulantes, como antitrombina III, proteína C ou proteína S; os pacientes afetados tipicamente apresentam trombose venosa e tromboembolismo recorrente na adolescência ou no início da vida adulta. Níveis congenitamente elevados de homocisteína contribuem para as tromboses (e de fato para o desenvolvimento de aterosclerose) (Capítulo 9).

Tabela 3-2 Estados Hipercoaguláveis

Primário (Genético)
Comum (>1% da População)
Mutação do fator V (mutação G1691; fator V de Leiden) Mutação de protrombina (variante G20210A) 5,10-metileno tetra-hidrofolato redutase (mutação C677T homozigótica) Níveis aumentados de fatores VIII, IX ou XI ou fibrinogênio
Raro
Deficiência de antitrombina III Deficiência de proteína C Deficiência de proteína S
Muito Raro
Defeitos de fibrinólise Homocistinúria homozigótica (deficiência de cistationa β-sintetase)
Secundário (Adquirido)
Alto Risco de Trombose
Repouso ou imobilização prolongados no leito Infarto do miocárdio Fibrilação atrial Lesão tecidual (cirurgia, fratura, queimadura) Câncer Valvas cardíacas protéticas Coagulação intravascular disseminada Trombocitopenia induzida por heparina Síndrome do anticorpo antifosfolipídico
Baixo Risco de Trombose
Miocardiopatia Síndrome nefrótica Estados hiperestrogênicos (gravidez e pós-parto) Uso de contraceptivo oral Anemia falciforme Tabagismo

Embora o risco de trombose esteja apenas ligeiramente aumentado em portadores heterozigóticos do fator V de Leiden e da variante do gene da protrombina, esses fatores genéticos têm significância adicional por duas razões. Primeiro, ambos os alelos anormais são suficientemente frequentes, de modo que pessoas homozigóticas e heterozigóticas compostas não são incomuns, e esses indivíduos estão em risco muito mais alto de trombose. De grande importância é que os indivíduos heterozigóticos estão em risco mais alto de trombose venosa na situação de outros fatores de risco adquiridos, como gravidez, repouso prolongado no leito e voos prolongados em avião. Consequentemente, *as causas herdadas de hipercoagulabilidade devem ser consideradas em pacientes jovens (<50 anos de idade), mesmo quando outros fatores de risco adquiridos estão presentes*.

A *hipercoagulabilidade secundária* (*adquirida*) é observada em muitas situações (Tabela 3-2). Em algumas situações (p. ex., insuficiência cardíaca ou trauma), estase ou lesão vascular pode ser o fator mais importante. A hipercoagulabilidade associada ao uso de contraceptivos orais e ao estado de gravidez pode estar relacionada a aumento da síntese hepática dos fatores de coagulação e à redução da síntese de antitrombina III. Em cânceres disseminados, a liberação de produtos tumorais procoagulantes (p. ex., mucina do adenocarcinoma) predispõe à trombose. A hipercoagulabilidade observada com o avançar da idade é atribuída ao aumento da agregação plaquetária e reduzida liberação de PGI_2 do endotélio. Tabagismo e obesidade promovem a hipercoagulabilidade por mecanismos desconhecidos.

Entre os estados trombofílicos adquiridos, dois são particularmente problemas clínicos e merecem especial menção:

- *Síndrome trombocitopênica induzida por heparina* (*TIH*). Essa síndrome ocorre em até 5% dos pacientes tratados com heparina *não fracionada* (para anticoagulação terapêutica). É marcada pelo desenvolvimento de autoanticorpos que ligam complexos de heparina e proteína de membrana plaquetária (fator 4 plaquetário) (Capítulo 11). Embora o mecanismo não seja claro, parece que esses anticorpos também podem ligar complexos similares presentes nas superfícies plaquetária e endoteliais, resultando em ativação, agregação e consumo de plaquetas (portanto, em *trombocitopenia*) e causar lesão de célula endotelial. O resultado geral é um *estado pró-trombótico*, mesmo diante da administração da heparina e baixas contagens plaquetárias. Recentes preparações de heparina *fracionada* de baixo peso molecular induzem autoanticorpos com menos frequência, mas ainda podem causar trombose caso os anticorpos já tenham se formado.
- *Síndrome do anticorpo antifosfolipídico.* Essa síndrome tem manifestações multiformes, incluindo trombose recorrente, abortos repetidos, vegetações em valva cardíaca e trombocitopenia; está associada a autoanticorpos direcionados contra fosfolipídeos aniônicos (p. ex., cardiolipina) ou, mais precisamente, antígenos de proteína plasmática que são revelados pela ligação a esses fosfolipídeos (p. ex., protrombina). *In vivo*, esses anticorpos induzem um *estado hipercoagulável*, talvez pela indução de lesão endotelial, por ativação de plaquetas ou complementos diretamente ou interação com os domínios catalíticos de certos fatores de coagulação. *In vitro* (na ausência de plaquetas e endotélio), porém, os anticorpos interferem na montagem do complexo fosfolipídico, inibindo portanto a coagulação (daí a denominação *anticoagulante*

lúpico). Em pacientes com anticorpos anticardiolipina, testes sorológicos para sífilis produzem um resultado falso-positivo porque o antígeno nos testes-padrão é incrustado em cardiolipina.

Os pacientes com síndrome do anticorpo antifosfolipídico enquadram-se em duas categorias. Muitos têm *síndrome antifosfolipídica secundária* decorrente de doença autoimune bem definida, como o lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 4). O resto desses pacientes mostra somente manifestações de um estado hipercoagulável sem evidência de outra desordem autoimune (*síndrome antifosfolipídica primária*). Embora os anticorpos antifosfolipídicos estejam associados a diáteses trombóticas, eles também ocorrem em 5-15% das pessoas aparentemente normais; a implicação é que sua presença pode ser necessária, mas não suficiente, para causar síndrome do anticorpo antifosfolipídico total.

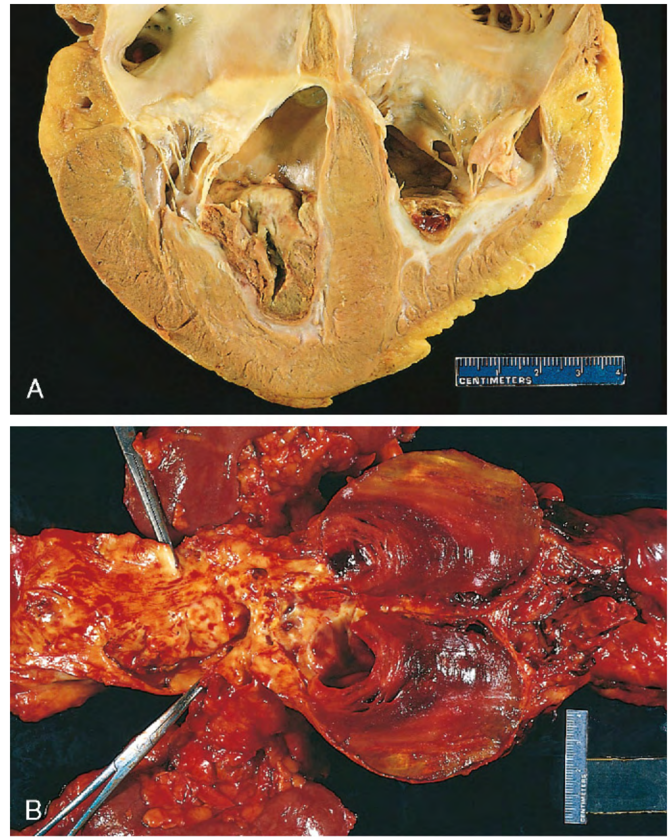


Figura 3-13 Trombos murais. **A,** Trombo nos ápices ventriculares esquerdo e direito, sobrejacente à cicatriz fibrosa branca. **B,** Trombo laminado em um aneurisma aórtico abdominal dilatado. Numerosos trombos friáveis também estão sobrepostos a lesões ateroscleróticas avançadas da aorta mais proximal (*lado esquerdo da fotografia*).

MORFOLOGIA

Podem se desenvolver trombos em qualquer parte do sistema cardiovascular. Trombos arteriais ou cardíacos surgem tipicamente em locais de lesão endotelial ou turbulência; trombos venosos ocorrem caracteristicamente em locais de estase. Os trombos são focalmente fixados à superfície vascular subjacente e tendem a se propagar na **direção** do coração; assim, os trombos arteriais se desenvolvem em direção retrógrada a partir do ponto de fixação, enquanto os trombos venosos estendem-se na direção do fluxo sanguíneo. A porção propagante de um trombo tende a fixar-se mal e, portanto, é propensa a fragmentação e migração através do sangue como **êmbolo**.

Os trombos podem ter laminações macroscopicamente (e microscopicamente) aparentes chamadas **linhas de Zahn**; elas representam camadas de plaquetas e fibrinas pálidas com camadas ricas em hemácias mais escuras. Tais linhas são significativas, já que são encontradas apenas em trombos que se formam em sangue fluido; sua presença pode portanto distinguir geralmente entre trombose *ante mortem* e os coágulos não laminados brandos formados em estado *post mortem*. Embora os trombos formados no sistema venoso de "fluxo lento" se assemelhem superficialmente a coágulos *post mortem*, cuidadosa avaliação em geral revela laminações mal definidas.

Os trombos que ocorrem nas câmaras cardíacas ou no lúmen aórtico são designados **trombos murais**. A contração miocárdica anormal (arritmias, miocardiopatia dilatada ou infarto do miocárdio) ou a lesão endomiocárdica (miocardite, trauma de cateter) promovem os trombos cardíacos (Fig. 3-13, A), enquanto as placas ateroscleróticas ulceradas e a dilatação aneurismática promovem trombose aórtica (Fig. 3-13, B).

Tipicamente, os **trombos arteriais** são relativamente ricos em plaquetas, uma vez que processos subjacentes ao seu desenvolvimento (p. ex., lesão endotelial) levam à ativação plaquetária. Embora normalmente sejam sobrepostos a uma placa aterosclerótica rota, outras lesões vasculares (vasculite, trauma) também podem ser causais. Os **trombos venosos** (**flebotrombose**) frequentemente se propagam a alguma distância na direção do coração, formando um longo cilindro no lúmen do vaso, o qual é propenso a dar origem a êmbolos. O aumento de atividade dos fatores de coagulação está envolvido na gênese da maioria dos trombos venosos, caso em que a ativação plaquetária assume um papel secundário. Como esses trombos se formam na circulação venosa lenta, eles tendem a conter hemácias mais emaranhadas, levando à denominação **trombos vermelhos** ou **estase**. As veias das extremidades inferiores são afetadas com mais frequência (90% das tromboses venosas); entretanto, os trombos venosos também podem ocorrer nas extremidades superiores, plexo periprostático ou veias ovarianas e periuterinas, e em circunstâncias especiais podem ser encontrados nos seios durais, na veia porta ou na veia hepática.

Na necropsia, **coágulos *post mortem*** algumas vezes podem ser confundidos com trombos venosos. Entretanto, os primeiros são gelatinosos e se devem ao fato de a fixação de hemácias ter uma porção dependente vermelho-escura e uma porção superior do tipo "gordura de frango" amarela; normalmente eles também não são fixados à parede do vaso subjacente. Em contrapartida, os trombos vermelhos tipicamente são firmes, focalmente fixados às paredes do vaso e contêm filamentos cinzentos de fibrina depositada.

Os trombos nas valvas cardíacas são chamados de **vegetações**. Infecções bacterianas ou fúngicas podem causar dano à valva, levando ao desenvolvimento de grandes massas trombóticas

(**endocardite infecciosa**) (Capítulo 10). Vegetações estéreis também podem se desenvolver em valvas não infectadas em estados hipercoaguláveis — as lesões da chamada **endocardite trombótica não bacteriana** (Capítulo 10). Com menos frequência, **endocardite verrucosa** (**endocardite de Libman-Sacks**) estéril pode ocorrer no quadro de lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 4).

Destino do Trombo

Se um paciente sobreviver a um evento trombótico inicial, durante os dias subsequentes o trombo evolui pela combinação dos quatro processos a seguir:

- *Propagação.* O trombo aumenta por acréscimos de plaquetas adicionais e fibrina, que aumentam a margem de oclusão ou embolização vascular.
- *Embolização.* O trombo, no todo ou em parte, se desloca e é transportado para outra parte na vasculatura.
- *Dissolução.* Se um trombo é recém-formado, a ativação dos fatores fibrinolíticos pode levar à sua rápida contração e completa dissolução. No caso de trombos antigos, a extensa polimerização da fibrina torna o trombo substancialmente mais resistente à proteólise induzida por plasmina e a lise é ineficaz. Essa aquisição de resistência à lise tem significância clínica, uma vez que a administração terapêutica de agentes fibrinolíticos (p. ex., t-PA no quadro de trombose coronariana aguda) geralmente não é eficaz, a não ser que sejam administrados dentro de algumas horas da formação do trombo.
- *Organização e recanalização.* Os trombos antigos se tornam organizados pelo crescimento de células endoteliais, células da musculatura lisa e fibroblastos para dentro de um trombo rico em fibrina (Fig. 3-14). Em tempo, formam-se canais capilares que — até certo ponto — criam condutos ao longo da extensão do trombo, restabelecendo portanto a continuidade do lúmen original. Algumas vezes, a canalização adicional pode converter um trombo em massa vascularizada de tecido conjuntivo que eventualmente se incorpora à parede do vaso remodelado. Ocasionalmente, em vez de se organizar, o centro de um trombo sofre digestão enzimática, presumivelmente por liberação de enzimas lisossomais provenientes de leucócitos capturados. Se ocorrer semeadura bacteriana, os conteúdos dos trombos degradados servem como meio de cultura ideal, e a infecção resultante pode enfraquecer a parede do vaso, levando à formação de um *aneurisma micótico* (Capítulo 9).

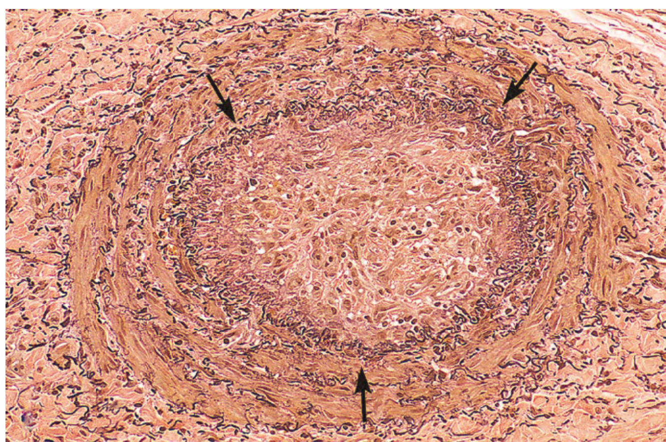


Figura 3-14 Vista em pequeno aumento de uma artéria trombosada corada para tecido elástico. O lúmen original é delineado pela lâmina elástica interna (*setas*) e está totalmente preenchido com trombos organizados.

Correlação Clínica

Os trombos são significativos *por causarem obstrução de artérias e veias podendo dar origem a êmbolos*. O efeito de maior importância clínica dependerá do local da trombose. Assim, embora os trombos venosos possam causar congestão e edema nos leitos vasculares distais a uma obstrução, eles são mais preocupantes por seu potencial para embolizar para os pulmões e causar óbito. Por outro lado, embora os trombos arteriais possam embolizar e causar infarto tecidual, sua tendência a obstruir os vasos (p. ex., nos vasos coronarianos e cerebrais) é consideravelmente mais importante.

Trombose Venosa (Flebotrombose). A maior parte dos trombos venosos ocorre nas veias superficiais ou profundas da perna. Os trombos venosos superficiais normalmente surgem no sistema safeno, em especial no quadro de varicosidades; raramente embolizam, mas podem ser dolorosos e causar congestão local e edema decorrentes do fluxo de saída venoso comprometido, predispondo a pele sobrejacente ao desenvolvimento de infecções e *úlceras varicosas*. As tromboses venosas profundas ("TVPs") nas *veias maiores da perna,* no joelho *ou acima* dele (p. ex., veias poplítea, femoral e ilíaca), são mais sérias pela propensão a embolizar. Embora tais TVPs possam causar dor local e edema, a obstrução venosa com frequência é envolvida por canais colaterais. Consequentemente, as TVPs são totalmente assintomáticas *em cerca de 50% dos pacientes* e reconhecidas somente depois de terem embolizado para os pulmões.

As TVPs da extremidade inferior estão associadas à estase e aos estados hipercoaguláveis, descritos anteriormente (Tabela 3-2); assim, são fatores predisponentes comuns a insuficiência cardíaca congestiva, o repouso e a imobilização no leito; os dois últimos fatores reduzem a ação de ordenha dos músculos da perna e, portanto, tornam lento o retorno venoso. Trauma, cirurgia e queimaduras não apenas imobilizam um paciente, mas também estão associados a lesão vascular, liberação de procoagulante, aumento da síntese hepática dos fatores de coagulação e redução da produção de t-PA. Muitos fatores contribuem para a diátese trombótica da gravidez; além da infusão do líquido amniótico potencial na circulação no momento do parto, a pressão produzida pelo aumento de tamanho do feto e do útero pode produzir estase nas veias das pernas, e a gravidez tardia e o período pós-parto estão associados à hipercoagulabilidade. A liberação de pró-coagulante associada a tumor é em grande parte responsável pelo aumento de risco dos fenômenos tromboembólicos observados nos cânceres disseminados, o que algumas vezes é referido como *tromboflebite migratória* pela tendência a envolver vários leitos venosos diferentes ou como *síndrome de Trousseau*, segundo Armand Trousseau, que descreveu a desordem e por ela foi acometido. Independentemente do quadro clínico específico, o risco de TVP é maior em pessoas com mais de 50 anos.

Embora muitas condições predisponentes de trombose sejam bem reconhecidas, o fenômeno permanece imprevisível. Ocorre com alta frequência angustiante em pessoas deambulatórias e sob outros aspectos saudáveis, sem provocação aparente ou anormalidade de base. De forma igualmente importante, a trombose assintomática (e presumivelmente a subsequente resolução) ocorre consideravelmente com mais frequência do que em geral se estima.

RESUMO

Trombose

- O desenvolvimento de trombo normalmente se relaciona a um ou mais componentes da tríade de Virchow:
  - lesão endotelial (p. ex., toxinas, hipertensão, inflamação ou produtos metabólicos)
  - fluxo sanguíneo anormal, estase ou turbulência (p. ex., devido a aneurismas, placa aterosclerótica)
  - hipercoagulabilidade: primária (p. ex., fator de Leiden, aumento da síntese de protrombina, deficiência de antitrombina III) ou secundária (p. ex., repouso no leito, dano tecidual, malignidade)
- Os trombos podem se propagar, resolver-se, tornar-se organizados ou embolizar.
- A trombose causa lesão tecidual por oclusão vascular local ou embolização distal.

Coagulação Intravascular Disseminada

A coagulação intravascular disseminada (CID) é o início súbito ou insidioso de trombose disseminada na microcirculação. Pode ser vista em desordens que vão desde complicações obstétricas até malignidade avançada. Geralmente, os trombos têm tamanho microscópico, mas são tão numerosos que muitas vezes causam insuficiência circulatória, em particular no cérebro, pulmões, coração e rins. Para complicar o problema, a trombose microvascular disseminada consome plaquetas e proteínas de coagulação (daí o sinônimo *coagulopatia de consumo*), e ao mesmo tempo mecanismos antifibrinolíticos são ativados. Assim, uma desordem inicialmente trombótica pode evoluir para uma catástrofe hemorrágica. Um ponto valioso de ênfase é que *a CID não é primariamente uma doença, mas uma complicação em potencial de numerosas condições associadas à ativação disseminada de trombina*. É discutida em mais detalhes juntamente com outras diáteses hemorrágicas no Capítulo 11.

EMBOLIA

Um êmbolo é uma massa sólida, líquida ou gasosa que é transportada pelo sangue para um local distante de seu ponto de origem. A vasta maioria dos êmbolos deriva de um trombo desalojado — daí o termo tromboembolismo. Tipos menos comuns de êmbolos são as gotículas de gordura, bolhas de ar ou nitrogênio, debris ateroscleróticos (*êmbolos de colesterol*), fragmentos tumorais, pedacinhos de medula óssea e líquido amniótico. Inevitavelmente, os êmbolos se alojam em vasos muito pequenos para permitir a sua passagem, resultando em oclusão vascular parcial ou completa; dependendo do local de origem, os êmbolos podem se alojar em qualquer parte da árvore vascular. A consequência primária da embolização sistêmica é a necrose isquêmica (*infarto*) dos tecidos a jusante, enquanto a embolização na circulação pulmonar leva a hipóxia, hipotensão e insuficiência cardíaca direita.

Tromboembolismo Pulmonar

A incidência da embolia pulmonar é de 2-4 por 1.000 pacientes hospitalizados. Embora a taxa de êmbolo pulmonar (EP) fatal tenha diminuído de 6% para 2% no último quarto de século, a embolia pulmonar ainda causa cerca de 200.000 mortes ao ano nos Estados Unidos. Em mais de 95% dos casos, os êmbolos venosos originam-se de trombos nas veias profundas da perna proximais à fossa poplítea; é incomum a embolização dos trombos da porção inferior da perna.

Os trombos fragmentados decorrentes de TVPs são transportados através de canais progressivamente maiores e, em geral, atravessam o lado direito do coração antes de pararem na vasculatura pulmonar. Dependendo do tamanho, a EP pode ocluir a principal artéria pulmonar, alojar-se na bifurcação das artérias pulmonares direita e esquerda (*êmbolo em sela*) ou passar para o interior de arteríolas menores, ramificantes (Fig. 3-15). Com frequência, ocorrem múltiplos êmbolos, sequencialmente ou como uma saraivada de êmbolos menores provenientes de um trombo único e maior; *um paciente que teve um êmbolo pulmonar está em grande risco de ter mais trombos*. Raramente um êmbolo atravessa um defeito atrial ou ventricular e entra na circulação sistêmica (*embolia paradoxal*). Uma discussão mais completa da EP é encontrada no Capítulo 12; as principais características clínicas e patológicas são as seguintes:

- A maioria dos êmbolos pulmonares (60-80%) é de êmbolos pequenos e clinicamente silenciosa. Com o tempo, eles se submetem a organização e passam a se incorporar à parede vascular; em alguns casos, a organização dos tromboêmbolos deixa para trás *redes* fibrosas de ligação.
- Na outra extremidade do espectro, um êmbolo grande que bloqueia uma grande artéria pulmonar pode causar morte súbita.
- A obstrução embólica das artérias de tamanho médio e a subsequente ruptura de capilares que se tornaram anóxicos podem causar hemorragia pulmonar. Tal embolização normalmente não causa infarto pulmonar, uma vez que a área também recebe sangue através de circulação bronquial intacta (circulação dual). Entretanto, um êmbolo semelhante no quadro de insuficiência cardíaca do lado esquerdo (e perfusão diminuída da artéria bronquial) pode levar a infarto pulmonar.
- A embolia para pequenos ramos pulmonares nas terminações arteriolares normalmente causa infarto.
- Múltiplos êmbolos, que ocorrem com o tempo, podem causar hipertensão pulmonar e insuficiência ventricular direita (*cor pulmonale*).



Figura 3-15 Êmbolo derivado de trombo venoso profundo na extremidade inferior alojado em um ramo da artéria pulmonar.

Tromboembolismo Sistêmico

A maioria dos êmbolos sistêmicos (80%) surge dos trombos murais intracardíacos, dois terços estão associados a infartos ventriculares esquerdos e outros 25% ao átrio esquerdo dilatado (p. ex., doença de valva mitral secundária). O restante origina-se de aneurismas aórticos, trombos sobrejacentes a placas ateroscleróticas ulceradas, vegetações valvulares fragmentadas (Capítulo 10) ou sistema venoso (*êmbolos paradoxais*); 10-15% dos êmbolos sistêmicos são de origem desconhecida.

Em oposição aos êmbolos venosos, que se alojam principalmente no pulmão, os êmbolos arteriais podem se deslocar praticamente para qualquer parte; seu local de repouso final compreensivelmente depende de seu ponto de origem e das taxas de fluxo sanguíneo relativas para os tecidos a jusante. Os *locais de embolização* arteriolar comuns incluem extremidades inferiores (75%) e sistema nervoso central (10%); intestinos, rins e baço são alvos menos comuns. As consequências da embolização dependem do calibre do vaso ocluído, do suprimento colateral e da vulnerabilidade do tecido afetado à anóxia; os êmbolos arteriais muitas vezes se alojam nas artérias terminais e causam infarto.

Embolia Gordurosa

A lesão por esmagamento de tecido mole ou a ruptura de sinusoides vasculares medulares (fratura de osso longo) libera na circulação glóbulos de gordura microscópicos. Êmbolos de gordura e medulares são achados incidentais comuns após vigorosa ressuscitação cardiopulmonar, mas provavelmente são de pouca consequência clínica. Da mesma forma, embora ocorra embolia gordurosa e medular em cerca de 90% dos indivíduos com graves lesões esqueléticas (Fig. 3-16, A), menos de 10% exibem achados clínicos. Entretanto, uma minoria de pacientes desenvolve *embolia de gordura* sintomática, caracterizada por *insuficiência pulmonar, erupção cutânea neurológica, anemia, trombocitopenia e erupção petequial difusa, que é fatal em 10% dos casos*. Os sinais clínicos e sintomas aparecem 1-3 dias após a lesão, como o início súbito de taquipneia, dispneia, taquicardia, irritabilidade e agitação, que podem progredir rapidamente para delírio ou coma.

A patogenia da síndrome dos êmbolos de gordura envolve obstrução mecânica e lesão bioquímica. Os microêmbolos de gordura ocluem a microvasculatura pulmonar e cerebral, tanto diretamente como por deflagração de agregação plaquetária. Esse efeito deletério é exacerbado pela liberação de ácido graxo dos glóbulos de gordura, causando lesão endotelial tóxica local. A ativação plaquetária e o recrutamento de granulócitos (com liberação de radicais livres, protease e eicosanoides) (Capítulo 2) completam o ataque vascular. Como os lipídeos se dissolvem com os solventes usados durante o processamento tecidual, a demonstração microscópica dos microglóbulos de gordura (isto é, na ausência de elementos medulares associados) requer técnicas especializadas (secções congeladas e colorações para gordura).

Embolia do Líquido Amniótico

A embolia do líquido amniótico é uma complicação incomum do parto e do período pós-parto imediato (um em 40.000 partos). A taxa de mortalidade aproxima-se de 80%, tornando-a a causa mais comum de morte materna no mundo desenvolvido; é responsável por 10% das mortes maternas nos Estados Unidos, enquanto 85% das sobreviventes sofrem de alguma forma de déficit neurológico permanente. O início caracteriza-se por dispneia aguda súbita, cianose e choque hipotensivo, seguidos por convulsões e coma. Se a paciente sobreviver à crise inicial, tipicamente se desenvolve o edema pulmonar, juntamente (em cerca de metade das pacientes) com coagulação intravascular disseminada secundária à liberação de substâncias trombogênicas provenientes do líquido amniótico.

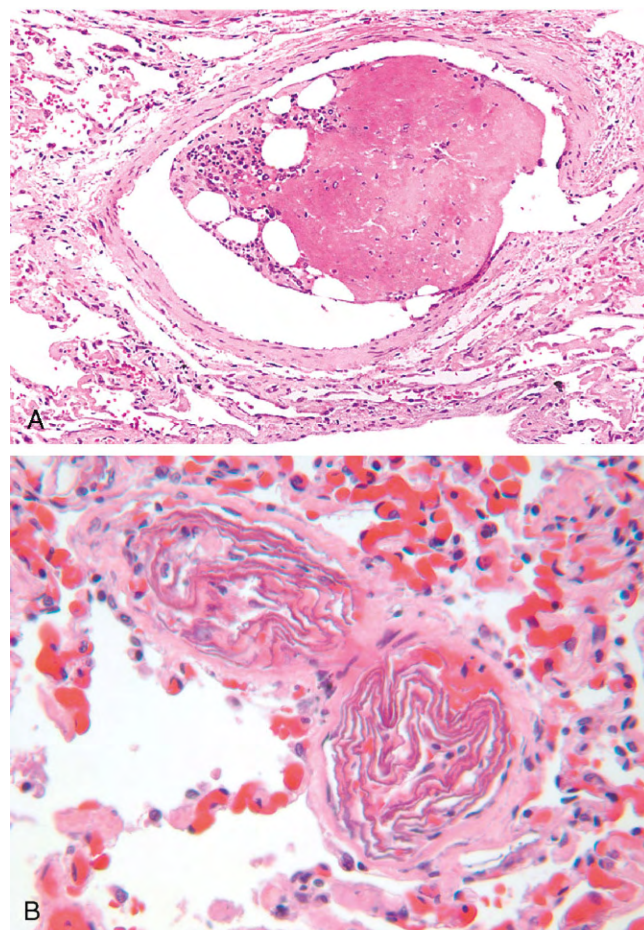


Figura 3-16 Tipos incomuns de êmbolos. **A,** Êmbolo de medula óssea. O êmbolo é composto por células da medula hematopoiética e gordura medular. **B,** Êmbolos do líquido amniótico. Duas pequenas arteríolas pulmonares são preenchidas por redemoinhos laminados de células escamosas fetais. O pulmão circundante está edematoso e congestionado.
(Cortesia da Dra. Beth Schwartz, Baltimore, Maryland.)

A causa de base é a entrada do líquido amniótico (e seus conteúdos) na circulação materna via lacerações nas membranas placentárias e/ou ruptura da veia uterina. A análise histológica revela células escamosas descartadas da pele fetal, pelos lanuginosos, gordura do verniz caseoso e mucina derivada dos tratos respiratório ou gastrointestinal fetal na microcirculação pulmonar materna (Fig. 3-16, B). Outros achados são acentuado edema pulmonar, dano alveolar difuso (Capítulo 12) e trombos de fibrina sistêmica gerados pela coagulação intravascular disseminada.

Embolia Aérea

Bolhas de gás na circulação podem coalescer e obstruir o fluxo vascular causando lesão isquêmica distal. Assim, pequeno volume de ar capturado em uma artéria coronária, durante revascularização do miocárdio ou introduzido na circulação arterial cerebral por neurocirurgia realizada em "posição sentada" ereta, pode ocluir o fluxo, com péssimas consequências.

Pequenos êmbolos de gás venoso geralmente não têm efeitos deletérios, mas pode inadvertidamente entrar ar suficiente na circulação pulmonar durante procedimentos obstétricos ou em consequência de lesão na parede torácica causando hipóxia, e êmbolos venosos muito grandes podem parar no coração e causar a morte.

Uma forma particular de embolia gasosa, chamada *doença da descompressão,* é causada por alterações súbitas na pressão atmosférica. Assim, os escafandristas, os trabalhadores em construções submarinas e pessoas em aeronaves não pressurizadas, submetidas a rápida ascensão, estão em risco. Quando o ar é respirado a alta pressão (p. ex., durante um mergulho marítimo profundo), maiores quantidades de gás (particularmente nitrogênio) se dissolvem no sangue e nos tecidos. Se o mergulhador ascender (despressurizar-se) de forma muito rápida, o nitrogênio se expande nos tecidos, e bolhas da solução no sangue formam êmbolos gasosos, que causam isquemia tecidual. A rápida formação de bolhas gasosas dentro de músculos esqueléticos e tecidos de suporte e nas proximidades das articulações é responsável pela condição dolorosa chamada "curvaturas" (assim designada nos anos 1880 porque a pessoa afetada arqueia as costas de maneira semelhante a uma pose feminina popular da moda chamada *curvatura grega*). As bolhas gasosas na vasculatura pulmonar causam edema, hemorragias e atelectasia focal ou enfisema, levando à angústia respiratória, as chamadas *sufocações*. Uma forma mais crônica da doença da descompressão é a chamada *doença dos caixões* (assim denominada por causa dos vasos submarinos pressurizados usados durante a construção de pontes), na qual êmbolos gasosos recorrentes ou persistentes nos ossos levam à necrose isquêmica multifocal; com mais frequência são afetadas as cabeças dos fêmures, tíbias e úmeros.

A doença da descompressão aguda é tratada colocando-se a pessoa afetada em uma câmara de alta pressão, para forçar o gás a voltar à solução. A subsequente descompressão lenta permite a gradual reabsorção do gás e a exalação, de modo que não voltem a se formar bolhas obstrutivas.

RESUMO

Embolia

- Um êmbolo é uma massa sólida, líquida ou gasosa transportada pelo sangue para um local distante de sua origem; em sua maioria são trombos desalojados.
- Os êmbolos pulmonares derivam principalmente de trombos de veia profunda na extremidade inferior; seus efeitos dependem sobretudo de seu tamanho e da localização em que se alojam. As consequências podem incluir insuficiência cardíaca direita, hemorragia pulmonar, infarto pulmonar ou morte súbita.
- Os êmbolos sistêmicos derivam principalmente de trombos murais cardíacos ou valvulares, aneurismas aórticos ou placas ateroscleróticas; para um êmbolo causar infarto tecidual, isso dependerá do local da embolização e da presença ou ausência de circulação colateral.

INFARTO

Um infarto é uma área de necrose isquêmica causada por obstrução do suprimento vascular para o tecido afetado; o processo pelo qual tais lesões formam o chamado *infarto* é uma causa comum e extremamente importante de doença clínica. Aproximadamente 40% de todas as mortes nos Estados Unidos são uma consequência de doença cardiovascular, sendo a maioria dessas mortes originárias de infarto do miocárdio ou cerebral. O infarto pulmonar é uma complicação clínica comum, o infarto intestinal é quase sempre fatal, e a necrose isquêmica das extremidades distais (*gangrena*) causa substancial morbidade na população diabética.

A trombose arterial ou embolia arterial é subjacente à grande maioria dos infartos. As causas menos comuns de obstrução arterial são vasoespasmo, expansão de um ateroma secundário a hemorragia intraplaca e compressão extrínseca de um vaso, como um tumor, um aneurisma aórtico dissecante ou edema dentro de um espaço confinado (p. ex., *síndrome do compartimento tibial anterior*). Outras causas incomuns de infarto tecidual incluem torção de vaso (p. ex., na torção testicular ou vólvulo intestinal), ruptura vascular traumática e compressão em saco de hérnia. Embora a trombose venosa possa causar infarto, o resultado mais comum é simplesmente congestão; tipicamente, os canais de desvio abrem-se rapidamente para fornecer suficiente fluxo de saída para restaurar o influxo arterial. Os infartos causados por trombose venosa, portanto, normalmente ocorrem apenas em órgãos com uma única veia eferente (p. ex., testículo ou ovário).

MORFOLOGIA

Os infartos são classificados com base em sua cor (que reflete a quantidade da hemorragia) e presença ou ausência de infecção microbiana. Assim, os infartos podem ser **vermelhos** (**hemorrágicos**) ou **brancos** (anêmicos) e, ainda, **sépticos** ou **brandos**.

Os **infartos vermelhos** (Fig. 3-17, A) ocorrem (1) com as oclusões venosas (como na torção ovariana); (2) em tecidos frouxos (p. ex., pulmão) onde o sangue pode se acumular em zonas infartadas; (3) em tecidos com **circulações duplas**, como pulmão e intestino delgado, onde é típica a perfusão parcial inadequada do suprimento arterial colateral; (4) em tecidos previamente congestionados (como consequência de um lento fluxo de saída venoso); e (5) quando o fluxo é restabelecido após ocorrer o infarto (p. ex., após angioplastia de uma obstrução arterial.

Os **infartos brancos** ocorrem com as oclusões arteriais em órgãos sólidos com circulações endarteriais (p. ex., coração, baço e rim) e onde a densidade tecidual limita o escoamento do sangue dos leitos vasculares patentes adjacentes (Fig. 3-17, B). Os infartos tendem a ser cuneiformes, com o vaso ocluído no ápice e a periferia do órgão formando a base (Fig. 3-17); quando a base é uma superfície serosa, há geralmente um exsudato fibrinoso sobrejacente. As margens laterais podem ser irregulares, refletindo o fluxo dos vasos adjacentes. As margens dos infartos agudos são tipicamente indistintas e ligeiramente hemorrágicas; com o tempo, as bordas se tornam mais bem definidas por uma margem estreita de hiperemia atribuível à inflamação.

Tipicamente, os infartos resultantes de oclusões arteriais em órgãos sem circulação dupla se tornam progressivamente mais pálidos e bem definidos com o tempo (Fig. 3-17, B). Por comparação, os infartos hemorrágicos são a regra no pulmão e em outros órgãos esponjosos (Fig. 3-17, A). As hemácias extravasadas em infartos hemorrágicos são fagocitadas pelos macrófagos, e o ferro heme é convertido em hemossiderina intracelular. Pequenas quantidades não conferem ao tecido



Figura 3-17 Infartos vermelhos e brancos. **A,** Infarto hemorrágico, infarto pulmonar com forma cuneiforme aproximada (infarto vermelho). **B,** Infarto pálido nitidamente demarcado no baço (infarto branco).

uma cor apreciável, mas as hemorragias extensas deixam um resíduo firme e amarronzado.

Na maioria dos tecidos, o principal achado histológico associado aos infartos é a **necrose coagulativa isquêmica** (Capítulo 1). Uma resposta inflamatória começa a se desenvolver ao longo das margens dos infartos dentro de algumas horas e normalmente está bem definida em 1-2 dias. Eventualmente, à inflamação segue-se o reparo, começando nas margens preservadas (Capítulo 2). Em alguns tecidos, pode ocorrer regeneração parenquimatosa na periferia do infarto, onde a arquitetura estromal subjacente foi poupada. A maioria dos infartos, porém, finalmente é substituída por cicatriz (Fig. 3-18). O cérebro é uma exceção a essas generalizações: a lesão do tecido isquêmico no sistema nervoso central resulta em **necrose liquefativa** (Capítulo 1).

Os infartos sépticos ocorrem quando vegetações infectadas da valva cardíaca embolizam-se ou quando micróbios semeiam o tecido necrótico. Nesses casos, o infarto se converte em **abscesso**, com resposta inflamatória correspondentemente maior (Capítulo 2).



Figura 3-18 Infarto renal antigo, agora substituído por uma grande cicatriz fibrótica.

Fatores que Influenciam o Desenvolvimento do Infarto. Os efeitos da oclusão vascular variam desde aquela sem consequência até a necrose tecidual que leva à disfunção do órgão e algumas vezes ao óbito. A variação dos resultados é influenciada (1) pela anatomia do suprimento vascular; (2) pelo tempo de desenvolvimento da oclusão; (3) pela vulnerabilidade intrínseca do tecido afetado à lesão isquêmica; e (4) pelo conteúdo de oxigênio no sangue.

- *Anatomia do suprimento vascular.* A presença ou ausência de um suprimento sanguíneo alternativo é o fator mais importante para determinar se a oclusão de um vaso individual causa dano. O suprimento duplo do pulmão pelas artérias pulmonares e bronquiais significa que a obstrução das arteríolas pulmonares não causa infarto pulmonar, a não ser que a circulação bronquial também esteja comprometida. Da mesma forma, o fígado, que recebe sangue da artéria hepática e da veia porta, a mão e o antebraço, com seu suprimento arterial radial e ulnar paralelo, são resistentes ao infarto. Em contrapartida, o rim e o baço têm circulações terminais, e a obstrução arterial geralmente leva ao infarto nesses tecidos.
- *Velocidade da oclusão.* O lento desenvolvimento das oclusões tem menos probabilidade de causar infarto por dar tempo para o desenvolvimento de suprimentos sanguíneos colaterais. Por exemplo, pequenas anastomoses arteriolares, que normalmente têm fluxo sanguíneo mínimo, interconectam as três principais artérias coronárias. Se uma artéria coronária se oclui lentamente (p. ex., por uma placa aterosclerótica), o fluxo nessa *circulação colateral* pode aumentar o suficiente para impedir o infarto — ainda que a artéria original se torne completamente ocluída.
- *Vulnerabilidade tecidual à isquemia.* Os neurônios sofrem dano irreversível quando privados de seu suprimento sanguíneo por apenas 3-4 minutos. As células miocárdicas, embora mais resistentes que os neurônios, ainda morrem após 20-30 minutos de isquemia. Em contrapartida, os fibroblastos no miocárdio permanecem viáveis após muitas horas de isquemia.
- *Hipoxemia.* Compreensivelmente, o conteúdo de O_2 do sangue anormalmente baixo (independentemente da causa) aumenta a probabilidade e a extensão do infarto.



RESUMO

Infarto

- Os infartos são áreas de necrose isquêmica causada com mais frequência por oclusão arterial (tipicamente por trombose ou embolização); a obstrução do fluxo de saída venoso é uma causa menos frequente.
- Os infartos causados por oclusão venosa ou que ocorrem em tecidos esponjosos são tipicamente hemorrágicos (vermelhos); aqueles causados por oclusão arterial em tecidos compactos são tipicamente pálidos (brancos).
- Para ser causado por oclusão vascular, o infarto tecidual terá de sofrer a influência dos suprimentos sanguíneos colaterais, da velocidade de desenvolvimento da obstrução, da suscetibilidade intrínseca do tecido à lesão isquêmica e da oxigenação sanguínea.

CHOQUE

O choque é a via comum final de vários eventos potencialmente fatais, incluindo exsanguinação, trauma ou queimaduras extensos, embolia pulmonar e sepse. Independentemente da causa, *o choque se caracteriza por hipoperfusão sistêmica dos tecidos; pode ser causado por diminuição do débito cardíaco ou do volume sanguíneo circulante efetivo*. As consequências são o *comprometimento da perfusão tecidual e a hipóxia celular*. Embora inicialmente o choque seja reversível, quando prolongado leva eventualmente a uma lesão tecidual irreversível que muitas vezes se comprova fatal.

As formas mais comuns de choque podem ser agrupadas em três categorias patogênicas (Tabela 3-3):

- O *choque cardiogênico* resulta do baixo débito cardíaco decorrente de falha da bomba miocárdica. Pode ser causado por dano miocárdico (infarto), arritmias ventriculares, compressão extrínseca (tamponamento cardíaco) (Capítulo 10) ou por obstrução do fluxo de saída (p. ex., embolia pulmonar).
- O *choque hipovolêmico* resulta de baixo débito cardíaco decorrente da perda de volume sanguíneo ou plasmático (p. ex., por hemorragia ou perda de fluido em decorrência de queimaduras graves).
- O *choque séptico* resulta de vasodilatação arterial e acúmulo de sangue venoso que se origina da resposta imune sisêmica à infecção microbiana. Sua complexa patogenia é discutida em mais detalhes a seguir. Com menos frequência, o choque pode resultar da perda de tônus vascular associada à anestesia ou secundária à lesão da medula espinhal (*choque neurogênico*). O *choque anafilático* resulta de vasodilatação sistêmica e aumento da permeabilidade vascular que é deflagrado por uma reação de hipersensibilidade mediada por imunoglobulina E (Capítulo 4).

Patogenia do Choque Séptico

Apesar dos avanços médicos durante as últimas décadas, o choque séptico continua a ser um problema clínico atemorizante. O choque séptico mata 20% de suas vítimas, é responsável por mais de 200.000 mortes anualmente nos Estados Unidos, além de ser a causa número um de mortalidade em unidades de terapia intensiva. A incidência é crescente, ironicamente, em parte devido ao melhor suporte de vida para pacientes em estado crítico, assim como ao aumento de procedimentos invasivos e ao número cada vez maior de pacientes imunocomprometidos (por quimioterapia, imunossupressão ou infecção por HIV).

No choque séptico, a dilatação arterial e venosa sistêmicas leva à hipoperfusão tecidual, ainda que o débito cardíaco seja preservado ou até inicialmente aumentado. A diminuição do tônus vascular está associada à ativação celular endotelial disseminada, muitas vezes deflagrando um estado hipercoagulável que se manifesta como coagulação intravascular disseminada. Além disso, o choque séptico está associado a perturbações do metabolismo que suprimem diretamente as funções celular e tecidual. O *efeito líquido dessas anormalidades é hipoperfusão e disfunção de múltiplos órgãos.*

No momento, bactérias Gram-positivas constituem a causa mais comum do choque séptico, seguidas pelos organismos Gram-negativos e fungos. Embora no passado se acreditasse ser necessária a disseminação das infecções para causar o choque séptico, infecções localizadas em um tecido específico podem deflagrar a sepse, mesmo sem disseminação detectável para a corrente sanguínea. A capacidade de uma flora diversa precipitar o choque séptico é compatível com a ideia de que vários constituintes microbianos diferentes podem iniciar o processo. Mais notavelmente, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, células endoteliais, assim como componentes solúveis do sistema imune inato (p. ex., complemento) reconhecem e são ativados por várias substâncias derivadas de microrganismos. Depois de ativadas, essas células e os fatores solúveis iniciam uma série de respostas inflamatórias que interagem de maneira complexa, não de todo conhecida, para produzir o choque séptico (Fig. 3-19). Como exceção, uma disseminação

Tabela 3-3 Três Tipos Principais de Choque

Tipo de Choque	Exemplos Clínicos	Principais Mecanismos Patogênicos
Cardiogênico	Infarto do miocárdio Ruptura ventricular Arritmia Tamponamento cardíaco Embolia pulmonar	Falha da bomba miocárdica resultante de dano miocárdico intrínseco, pressão extrínseca ou obstrução do fluxo de saída
Hipovolêmico	Hemorragia Perda de fluido (p. ex., vômito, diarreia, queimaduras, trauma)	Volume sanguíneo ou plasmático inadequado
Séptico	Infecções microbianas acentuadas Choque endotóxico Septicemia por Gram-positivos Sepse fúngica Superantígenos (p. ex., síndrome do choque tóxico)	Vasodilatação periférica e acúmulo de sangue; ativação/lesão endotelial; dano induzido por leucócito; coagulação intravascular disseminada; ativação da cascatas de citocina

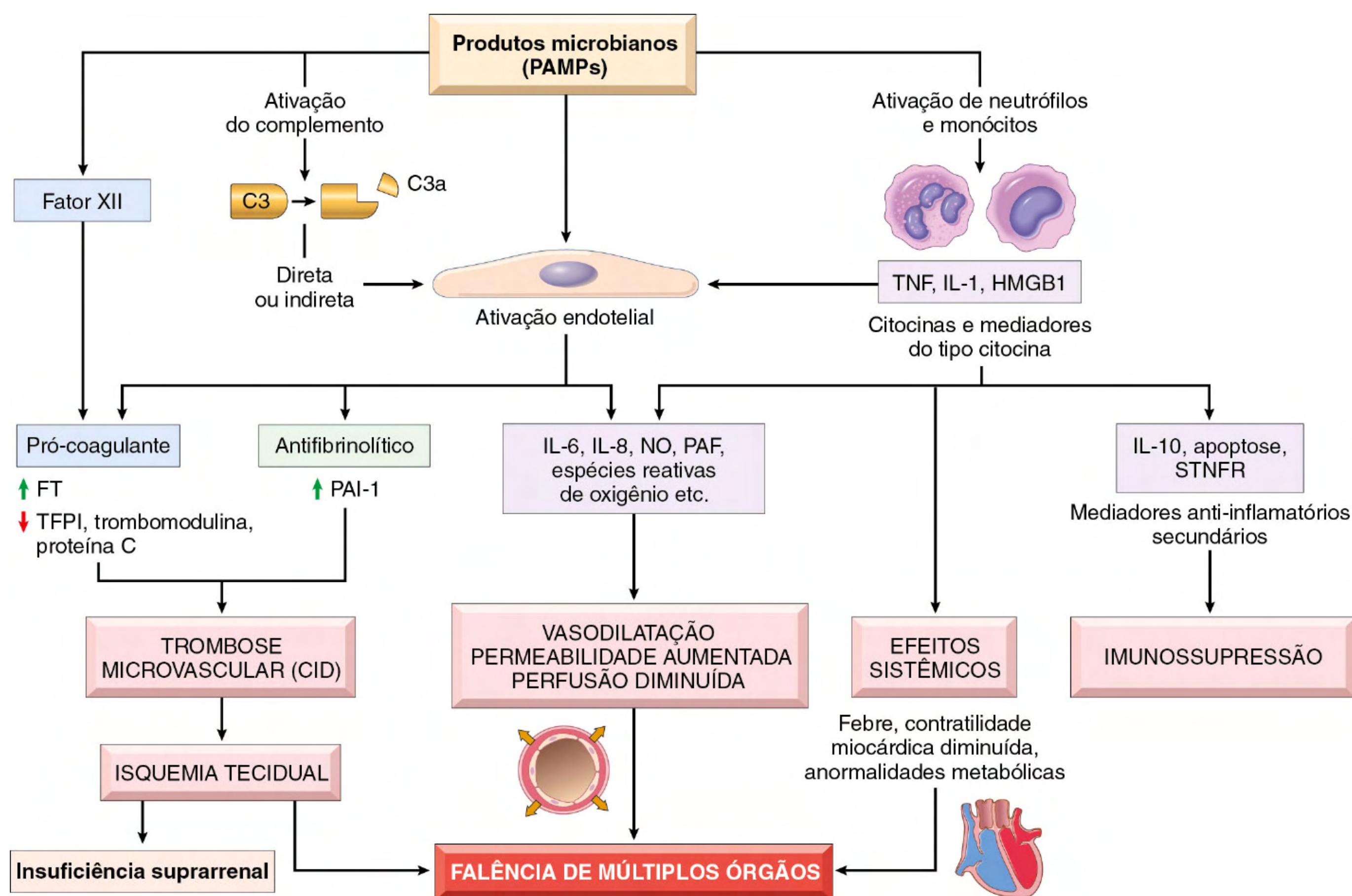


Figura 3-19 Principais vias patogênicas no choque séptico. Produtos microbianos ativam células endoteliais, assim como elementos celulares e humorais do sistema imune inato, iniciando a cascata de eventos que levam à falência de múltiplos órgãos em estágio terminal. Detalhes adicionais são apresentados no texto. CID, coagulação intravascular disseminada; HMGBI, proteína *box I* do grupo de alta mobilidade; NO, óxido nítrico; PAF, fator de ativação plaquetária; PAI-I, inibidor do ativador do plasminogênio; PAMP, padrão molecular associado a patógeno; sTNFR, receptor do fator de necrose tumoral solúvel; FT, fator tecidual; TFPI, inibidor da via do fator tecidual.

semelhante de uma resposta inflamatória — a chamada *síndrome da resposta inflamatória sistêmica* (*SIRS*) — também pode ser deflagrada na ausência de qualquer infecção de base aparente; as causas incluem trauma ou queimaduras extensos, pancreatite e isquemia difusa.

Os fatores contribuintes para a fisiopatologia do choque séptico incluem o seguinte:

- *Mediadores inflamatórios*. Células do sistema imune inato expressam receptores (p. ex., receptores do tipo Toll [TLRs]) (Capítulo 2) que reconhecem um hospedeiro de substâncias derivadas de micróbios contendo os chamados *padrões moleculares associados a patógeno* (*PAMPs*). A *ativação dos receptores de reconhecimento do patógeno por PAMPs deflagra as respostas imunes inatas que estimulam a sepse.* Com a ativação, as células inflamatórias produzem TNF e IL-1 (e outras citocinas), além de mediadores do tipo citocina, como o grupo de alta mobilidade *box 1* (HGMB1). Espécies reativas de oxigênio e mediadores lipídicos, como as prostaglandinas e o fator de ativação plaquetária (PAF), também são elaborados (Capítulo 2). Essas moléculas efetoras ativam as células endoteliais resultando na expressão de moléculas de adesão, um fenótipo pró-coagulante, e ondas secundárias de produção de citocina. A *cascata de complemento* também é ativada pelos componentes microbianos, tanto diretamente como pela atividade proteolítica da plasmina (Capítulo 2), resultando na produção de anafilotoxinas (C3a, C5a), fragmentos quimiotáxicos (C5a) e opsoninas (C3b), podendo todas elas contribuir para o estado pró-inflamatório.
- *Ativação e lesão das células endoteliais*. A ativação endotelial por constituintes microbianos ou mediadores celulares inflamatórios causa três importantes sequelas: (1) trombose; (2) permeabilidade vascular aumentada; e (3) vasodilatação.

O desarranjo na coagulação é suficiente para produzir a formidável complicação de coagulação intravascular disseminada em até metade dos pacientes sépticos. A sepse altera a expressão de muitos fatores que acabam por favorecer a coagulação. As citocinas pró-inflamatórias resultam em aumento da produção de fator tecidual e ao mesmo tempo deprimem a fibrinólise por meio de aumento da expressão de PAI. A produção de outros fatores anticoagulantes endoteliais, como o inibidor da via do fator tecidual, trombomodulina, e de proteína C, também diminui. A tendência pró-coagulante é ainda aumentada pela diminuição do fluxo sanguíneo dentro dos pequenos vasos, o que produz estase, diminuindo a eliminação dos fatores de coagulação ativados. Agindo em conjunto, esses efeitos promovem a deposição sistêmica de trombos ricos em fibrina em pequenos vasos, exacerbando assim a hipoperfusão tecidual. Na coagulação intravascular disseminada completa,

ocorre ainda o *consumo* de fatores de coagulação e plaquetários, levando a concomitante sangramento e hemorragia (Capítulo 11).

O estado pró-inflamatório associado à sepse leva ao extravasamento vascular disseminado e ao edema tecidual, com efeitos deletérios sobre a liberação de nutrientes e remoção de resíduos. Parece que as citocinas inflamatórias afrouxam as junções endoteliais apertadas por provocarem o deslocamento da molécula de adesão, caderina VE, das junções. As junções alteradas se tornam extravasantes, resultando no acúmulo de exsudatos ricos em proteína e edema em todo o corpo.

A expressão de mediadores inflamatórios vasoativos (p. ex., C3a, C5a, PAF), juntamente com a produção de NO, leva ao relaxamento sistêmico da musculatura lisa vascular, produzindo hipotensão e mais reduções da perfusão tecidual.

- *Anormalidades metabólicas*. Os pacientes sépticos mostram resistência à insulina e hiperglicemia. As citocinas, como TNF e IL-1, hormônios induzidos por estresse (como glucagon, hormônio do crescimento e glicocorticoide), assim como catecolaminas, impulsionam a gliconeogênese. Ao mesmo tempo, as citocinas pró-inflamatórias suprimem a liberação de insulina provendo simultaneamente a resistência à insulina no músculo esquelético e em outros tecidos. A hiperglicemia suprime a função neutrofílica — diminuindo assim a atividade bacteriana — e provoca o aumento da expressão da molécula de adesão nas células endoteliais. Embora a sepse inicialmente esteja associada ao aumento súbito da produção de glicocorticoide, esse aumento em geral é seguido por insuficiência suprarrenal e déficit relativo de glicocorticoide. Esse efeito pode ter sua origem na depressão da capacidade sintética das glândulas suprarrenais ou na franca necrose suprarrenal decorrente da coagulação intravascular disseminada (*síndrome de Waterhouse-Friderichsen*) (Capítulo 19).
- *Supressão imune.* O estado hiperinflamatório iniciado pela sepse pode, paradoxalmente, levar ao estado de imunossupressão. Os mecanismos propostos incluem a produção de mediadores anti-inflamatórios (p. ex., antagonista do receptor de TNF solúvel e receptor de IL-1) e apoptose disseminada de linfócitos no baço e linfonodos, cuja causa é incerta. Ainda se discute se os mediadores imunossupressores são deletérios ou protetores na sepse.
- *Disfunção de órgão.* Hipotensão sistêmica, aumento da permeabilidade vascular, edema tecidual e trombose de pequenos vasos diminuem a entrega de oxigênio e nutrientes para os tecidos, contribuindo para a disfunção de órgão. Os altos níveis de citocinas e de mediadores secundários podem reduzir a contratilidade miocárdica, atenuando o débito cardíaco; o aumento da permeabilidade vascular e a lesão endotelial na circulação pulmonar levam à *síndrome da angústia respiratória aguda* (*SARA*) (Capítulo 13). Finalmente, esses fatores conspiram para causar a falência de múltiplos órgãos, particularmente dos rins, fígado, pulmões e coração, culminando em óbito.

É difícil prever os resultados em pacientes com choque séptico; em geral, aqueles com infecções disseminadas e doenças comórbidas têm taxas mais elevadas de mortalidade, mas até os indivíduos jovens e saudáveis com infecções virulentas (p. ex., sepse meningocócica) podem sucumbir dentro de horas.

Em vista da multiplicidade dos fatores e da complexidade das interações subjacentes à sepse, talvez não surpreenda que a maior parte das tentativas de intervir terapeuticamente nesses inibidores de mediadores específicos resultem, na melhor das hipóteses, em benefício muito modesto. O padrão de cuidados continua a ser o tratamento com antibióticos apropriados, terapia intensiva com insulina para hiperglicemia, ressuscitação com fluidos para manter as pressões sistêmicas e "doses fisiológicas" de corticosteroides para corrigir insuficiência suprarrenal relativa. Alguns resultados promissores foram observados em modelos de sepse com tratamentos direcionados à restauração da integridade das células endoteliais.

Um grupo adicional de proteínas bacterianas secretadas, chamado *superantígenos*, também causa uma síndrome similar ao choque séptico (p. ex., *síndrome do choque tóxico*). Os superantígenos são ativadores policlonais de linfócitos T que induzem as células T a liberar altos níveis de citocinas, o que por sua vez resulta em uma variedade de manifestações clínicas que vão desde a erupção cutânea (*rash*) difusa até vasodilatação, hipotensão e morte.

Estágios do Choque

O choque é uma desordem progressiva que leva ao óbito se os problemas de base não forem corrigidos. Os mecanismos exatos da morte relacionada à sepse ainda são obscuros; exceto no caso de aumento da apoptose linfocitária e enterocitária, a necrose celular é mínima. A morte tipicamente se segue à falência de múltiplos órgãos, que normalmente não apresenta indícios morfológicos para explicar sua disfunção. No caso de choques hipovolêmico e cardiogênico, porém, as vias que levam ao óbito de um paciente são razoavelmente conhecidas. A não ser que a agressão seja maciça e rapidamente fatal (p. ex., exsanguinação decorrente de aneurisma aórtico roto), o choque tende a evoluir em três estágios gerais (ainda que um tanto artificiais). Esses estágios foram documentados com mais clareza no choque hipovolêmico, mas são comuns a outras formas também:

- Um *estágio não progressivo* inicial, durante o qual são ativados mecanismos compensatórios reflexos e é mantida a perfusão de órgão vital.
- Um *estágio progressivo*, caracterizado por hipoperfusão tecidual e início de piora circulatória, bem como desarranjo metabólico, incluindo acidose.
- Um *estágio irreversível*, no qual a lesão celular e tecidual é tão grave que, mesmo corrigidos os defeitos hemodinâmicos, a sobrevivência não é possível.

Na fase não progressiva inicial do choque, vários *mecanismos neuro-humorais* ajudam a manter o débito cardíaco e a pressão sanguínea. Esses mecanismos incluem reflexos barorreceptores, liberação de catecolaminas e hormônio antidiurético, ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e estimulação simpática generalizada. O efeito final é *taquicardia, vasoconstrição periférica* e *conservação do fluido renal*; a vasoconstrição cutânea causa o característico esfriamento e palidez do "choque" (notavelmente o choque séptico pode de início causar *vasodilatação* cutânea; assim, o paciente pode apresentar *pele eritematosa* e *quente*). Os vasos coronarianos e cerebrais são menos sensíveis aos sinais simpáticos e mantêm calibre, fluxo sanguíneo e entrega de oxigênio relativamente normais. Assim, o sangue é desviado para longe da pele para os órgãos vitais, como coração e cérebro.

Se as causas de base não forem corrigidas, o choque passa imperceptivelmente para a fase progressiva, que, conforme já observamos, caracteriza-se por hipóxia tecidual disseminada. No quadro de persistente déficit de oxigênio, a respiração aeróbica intracelular é substituída por glicólise anaeróbica com excessiva produção de ácido láctico. A resultante *acidose láctica* metabólica *diminui o pH tecidual, o que atenua a resposta vasomotora*; as arteríolas se dilatam, e o sangue começa a se acumular na microcirculação. O conjunto de lesões periférico não apenas piora o débito cardíaco, mas também põe em risco as células endoteliais para o desenvolvimento de lesão anóxica

e consequente CID. Com a hipóxia tecidual disseminada, os órgãos vitais são afetados e entram em falência.

Na ausência de intervenção apropriada, o processo entra eventualmente em estágio irreversível. A lesão celular disseminada se reflete no extravasamento de enzima lisossomal, agravando mais o estado de choque. A função contrátil miocárdica piora, em parte devido ao aumento da síntese de óxido nítrico. O intestino isquêmico permite que sua flora entre na circulação e, assim, o choque bacterêmico pode se sobrepor. É comum ocorrer progressão adicional para falência renal em consequência de lesão isquêmica dos rins (Capítulo 13) e, apesar das melhores intervenções terapêuticas, a espiral descendente em geral culmina em morte.

MORFOLOGIA

Os efeitos celulares e teciduais do choque são essencialmente aqueles da lesão hipóxica (Capítulo 1) e são causados pela combinação de **hipoperfusão e trombose microvascular**. Embora qualquer órgão possa ser afetado, com mais frequência são envolvidos cérebro, coração, rins, suprarrenais e trato gastrointestinal. Podem se formar **trombos de fibrina** em qualquer tecido, mas tipicamente são mais bem visualizados nos glomérulos renais. A **depleção lipídica celular cortical suprarrenal** é semelhante à observada em todas as formas de estresse e reflete a maior utilização de lipídeos armazenados para a síntese esteroidal. Embora os pulmões sejam resistentes à lesão hipóxica no choque hipovolêmico que ocorre após hemorragia, sepse ou trauma pode precipitar o dano alveolar difuso (Capítulo 12), levando ao chamado **pulmão do choque**. Com exceção da perda neuronal e de cardiomiócitos, os tecidos afetados podem se recuperar completamente, se o paciente sobreviver.

Curso Clínico

As manifestações clínicas do choque dependem da agressão que o precipitou. Nos choques hipovolêmico e cardiogênico, os pacientes mostram hipotensão, pulso fraco e rápido, taquipneia e pele cianótica fria e pegajosa. Como já observado, no choque séptico a pele pode estar quente e avermelhada devido à vasodilatação periférica. A principal ameaça à vida é o evento iniciador subjacente (p. ex., infarto do miocárdio, hemorragia grave, infecção bacteriana). Entretanto, alterações cardíacas, cerebrais e pulmonares agravam rapidamente a situação. Se os pacientes sobreviverem ao período inicial, a piora da função renal pode provocar uma fase dominada por oligúria progressiva, acidose e desequilíbrios eletrolíticos.

O prognóstico varia de acordo com a origem do choque e sua duração. Portanto, mais de 90% dos pacientes jovens, saudáveis sob outros aspectos, com choque hipovolêmico, sobrevivem com tratamento apropriado; por comparação, o choque cardiogênico ou séptico está associado a resultados substancialmente piores, mesmo com os cuidados modernos e avançados.

RESUMO

Choque

- O choque é definido como um estado de hipoperfusão tecidual sistêmica por redução de débito cardíaco e/ou de volume sanguíneo circulante efetivo.
- Os principais tipos de choque são: cardiogênico (p. ex., infarto do miocárdio), hipovolêmico (p. ex., perda de sangue) e séptico (p. ex., infecções).
- O choque de qualquer tipo pode levar à lesão tissular hipóxica se não corrigido.
- O choque séptico, de qualquer forma, é causado pela resposta do hospedeiro a infecções bacterianas ou fúngicas; caracteriza-se por ativação das células endoteliais, vasodilatação, edema, coagulação intravascular disseminada e desarranjos metabólicos.

BIBLIOGRAFIA

Akhtar S: Fat embolism. Anesthesiol Clin 27:533, 2009. *[Recent overview of the pathogenesis and clinical issues in fat embolism syndrome.]*

Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G: Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 35:683, 2009. *[Review of the genetic underpinnings of hypercoagulable states in a volume of the journal devoted to various aspects of thrombophilia.]*

Crawley J: et al: The central role of thrombin in hemostasis. J Thromb Haemost 5(Suppl 1):95, 2007. *[Review of the various pathways impacted by thrombin activation.]*

Crawley J, Lane D: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:233, 2008. *[Summary of the physiologic roles of TFPI.]*

Cushman M: Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol 44:62, 2007. *[Overview of the risk factors and pathophysiology of venous clotting.]*

Dahlback B: Blood coagulation and its regulation by anticoagulant pathways: genetic pathogenesis of bleeding and thrombotic diseases. J Intern Med 257:209, 2005. *[Although slightly older, this is a good one-stop review on normal and abnormal hemostasis.]*

Esmon CT, Esmon NL: The link between vascular features and thrombosis. Annu Rev Physiol, 2011. *[Up-to-date review of the interactions of endothelium, blood flow, and hemostasis/thrombosis.]*

Goldhaber SZ: Advanced treatment strategies for acute pulmonary embolism, including thrombolysis and embolectomy. J Thromb Haemost 7(Suppl 1):322, 2009. *[Up-to-date guide to the recognition and therapy of pulmonary embolism.]*

Holy EW, Tanner FC: Tissue factor in cardiovascular disease pathophysiology and pharmacological intervention. Adv Pharmacol 59:259, 2010. *[Comprehensive review of the roles of tissue factor in hemostasis and potential pathways to be exploited in preventing pathologic thrombosis.]*

Hong MS, Amanullah AM: Heparin-induced thrombocytopenia: a practical review. Rev Cardiovasc Med 11:13, 2010. *[As characterized by the title, a good, practical review of the mechanisms and therapies for heparin-induced thrombocytopenia.]*

Hotchkiss R, Karl I: The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 348:138, 2003. *[Although an older paper, this is extremely well-written, and lays a solid pathogenic foundation for the pathways underlying sepsis.]*

Jennings LK: Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. Thromb Haemost 102:248, 2009. *[Excellent and current review of the roles played by platelets in thrombosis and inflammation, as well as possible targets for therapeutic intervention.]*

Kwaan HC, Samama MM: The significance of endothelial heterogeneity in thrombosis and hemostasis. Semin Thromb Hemost 36:286, 2010. *[Review with newer data regarding the influence of endothelium on hemostasis and thrombosis.]*

Mackman N, Tilley RE, Key NS: Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27:1687, 2007. *[Good general overview of fundamental pathways in coagulation.]*

Montagnana M, Franchi M, Danese E, et al: Disseminated intravascular coagulation in obstetric and gynecologic disorders. Semin Thromb Hemost 36:404, 2010. *[Review of the mechanisms of DIC, and a good discussion of the pathophysiology of amniotic fluid embolism.]*

Munford RS: Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. Annu Rev Pathol 1:467, 2006. *[An interesting and provocative view regarding the pathogenesis of septic shock.]*

Osinbowale O, Ali L, Chi YW: Venous thromboembolism: a clinical review. Postgrad Med 122:54, 2010. *[Good review at a medical student/house officer level.]*

Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al: The pathogenesis of sepsis. Ann Rev Pathol Mech Dis 6:19, 2011. *[Good update on some of the newer approaches to understanding and therapeutically targeting sepsis.]*

Rijken DC, Lijnen HR: New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. J Thromb Haemost 7:4, 2009. *[Excellent review of fibrinolytic pathways.]*

Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA: Antiphospholipid syndrome. Lancet 376:1498, 2010. *[Good summary of the anti-phospholipid syndrome with emphasis on diagnosis and therapeutics.]*

Wu KK, Matijevic-Aleksic N: Molecular aspects of thrombosis and antithrombotic drugs. Crit Rev Clin Lab Sci 42:249, 2005. *[Lengthy, thorough overview of the mechanisms of thrombus formation with emphasis on targets for therapeutic intervention.]*

Zwicker J, Furie BC, Furie B: Cancer-associated thrombosis. Crit Rev Oncol Hematol 62:126, 2007. *[Thorough review of the mechanisms underlying the hypercoagulable state of malignancy.]*

CAPÍTULO

4 Doenças do Sistema Imune

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Imunidade refere-se à proteção contra infecções, e o sistema imunológico é a coleção de células e moléculas que são responsáveis pela defesa do organismo contra os incontáveis microrganimos patogênicos no meio ambiente. As deficiências nas defesas imunológicas resultam em aumento da suscetibilidade a infecções, que pode ser fatal se as deficiências não são corrigidas. Por outro lado, o sistema imunológico em si é capaz de provocar grandes danos e é a causa principal de algumas das doenças mais vexatórias e intratáveis do mundo moderno. Assim, as doenças imunológicas variam entre aquelas causadas por "muito pouco" e aquelas causadas por "demasiada ou inadequada" atividade imunológica.

Este capítulo começa com uma breve revisão de alguns dos conceitos básicos da biologia dos linfócitos e as respostas imunológicas normais, que estabelece uma base para as discussões subsequentes de doenças causadas por excessivas ou inapropriadas respostas imunológicas, rejeição de transplante de órgãos e alterações de deficiência imunológica. O capítulo termina com uma discussão da amiloidose, uma doença caracterizada pela deposição anormal extracelular de certas proteínas (algumas das quais são produzidas no quadro de respostas imunológicas).

IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA

A defesa contra microrganismos consiste em dois tipos de reações (Fig. 4-1). A *imunidade inata* (também chamada de imunidade natural ou nativa) é mediada por células e proteínas que estão sempre presentes e prontas para lutar contra os microrganismos, sendo chamada em ação imediatamente em resposta à infecção. Os principais componentes da imunidade inata são barreiras epiteliais da pele, trato gastrointestinal e trato respiratório, que impedem a entrada de microrganismos, leucócitos fagócitos (neutrófilos e macrófagos), um tipo de célula especializada, chamada de célula *natural killer* (NK) e várias proteínas plasmáticas circulantes, das quais as mais importantes são as proteínas do sistema de complemento.

A resposta imune inata é capaz de prevenir e controlar muitas infecções. No entanto, muitos microrganismos patogênicos evoluíram para superar as defesas iniciais, e proteção contra essas infecções requer mecanismos mais especializados e poderosos da *imunidade adaptativa* (também chamada de imunidade adquirida ou específica). A imunidade adaptativa é

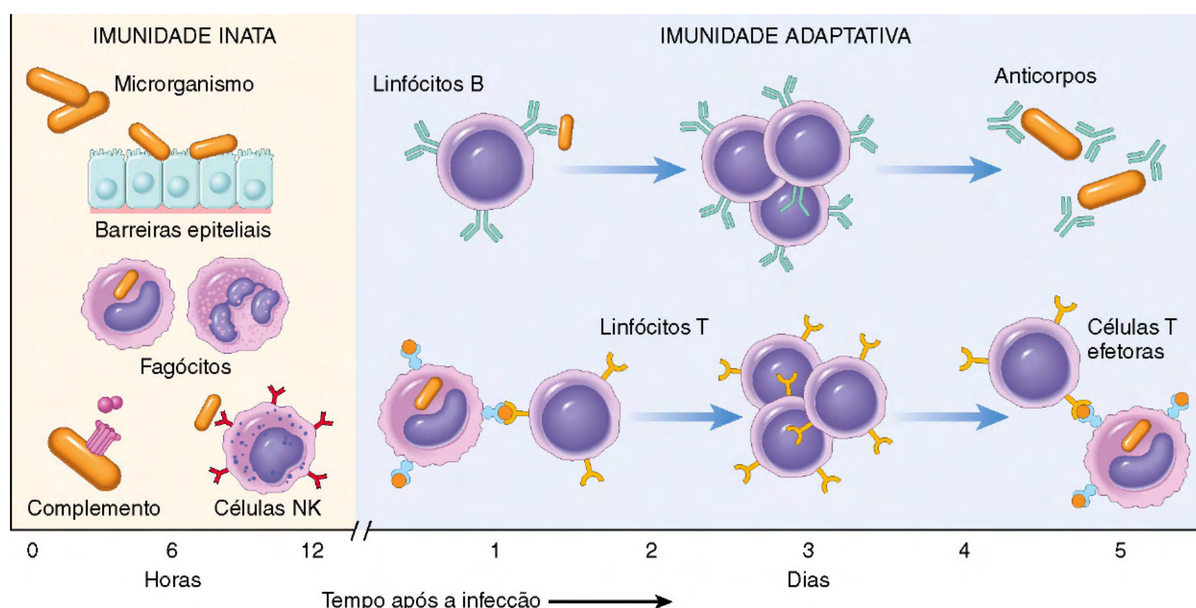


Figura 4-1 Os principais mecanismos de imunidade inata e imunidade adaptativa. NK, células *natural killer*.

normalmente silenciosa e responde (ou "se adapta") à presença de microrganismos infecciosos, tornando-se ativa, expandindo e gerando mecanismos potentes para neutralizar e eliminar os microrganismos. *Os componentes do sistema imunitário adaptativo são linfócitos e seus produtos.* Por convenção, os nomes "sistema imunológico" e "resposta imunológica" referem-se à imunidade adaptativa.

Existem dois tipos de resposta imune adaptativa: imunidade humoral, mediada por proteínas solúveis chamadas anticorpos que são produzidos por linfócitos B (também chamados de células B), e imunidade mediada por células (ou celular), mediada por linfócitos T (também chamados de células T). Os anticorpos proveem proteção contra microrganismos extracelulares no sangue, secreções mucosas e tecidos. Os linfócitos T são importantes na defesa contra microrganismos intracelulares. Eles agem diretamente matando células infectadas (realizado por linfócitos T citotóxicos) ou ativando fagócitos para matar microrganismos ingeridos, através da produção de proteínas solúveis mediadoras chamadas citocinas (fabricadas por células T auxiliares). As principais propriedades e funções das células do sistema imunológico são descritos na seção seguinte.

Quando o sistema imunológico é inadequadamente disparado ou não devidamente controlado, os mesmos mecanismos que estão envolvidos na defesa do hospedeiro causam lesões nos tecidos e doença. A reação das células da imunidade adaptativa e inata pode ser manifestada como *inflamação*. Como discutido no Capítulo 2, a inflamação é um processo benéfico, mas também é a base para muitas doenças humanas. Será apresentada mais adiante neste capítulo uma visão geral das vias em que a resposta imune adaptativa desencadeia reações inflamatórias patológicas.

CÉLULAS E TECIDOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

As células do sistema imunológico consistem em linfócitos, que reconhecem antígenos e montam resposta imunológica adaptativa, células especializadas apresentadoras de antígeno (APCs), que capturam e exibem antígenos microbianos e outros para os linfócitos, e várias células efetoras, cuja função é a eliminação de microrganimos e outros antígenos. Duas características marcantes do sistema imunológico são a especialização das células para executar diversas funções e os mecanismos precisos de controles que permitem respostas úteis quando necessárias e prevenir eventos potencialmente prejudiciais.

Linfócitos

Os linfócitos estão presentes na circulação e em vários órgãos linfoides. Embora todos os linfócitos pareçam morfologicamente idênticos, na verdade existem atualmente diversas populações funcional e fenotipicamente distintas de linfócitos. Os linfócitos desenvolvem-se a partir de precursores nos órgãos geradores de linfoides; os linfócitos T são assim chamados porque são maturados no timo, enquanto os linfócitos B são maturados na medula óssea. Cada linfócito T ou B expressa receptores para um único antígeno, e a população total de linfócitos (totalizando cerca de 10^{12} nos seres humanos) é capaz de reconhecer dezenas ou centenas de milhões de antígenos. Essa enorme diversidade de reconhecimento do antígeno é gerada pelo rearranjo somático de genes dos receptores de antígenos durante a maturação de linfócitos e as variações que são introduzidas durante a união de segmentos de genes diferentes, para formar os receptores de antígenos. Esses receptores de antígenos são rearranjados e expressos em linfócitos, mas não em qualquer outra célula. Portanto, a demonstração dos rearranjos dos genes dos receptores de antígenos por métodos moleculares (p. ex., ensaio da reação em cadeia da polimerase [PCR]) é um marcador definitivo de linfócitos T ou B. Pelo fato de cada linfócito ter um único rearranjo do DNA (e, portanto, um receptor do antígeno único), a análise molecular dos rearranjos em populações de células pode distinguir uma proliferação policlonal (não neoplásica) de linfócitos de proliferações de expansões monoclonais (neoplásicas). Tais análises são utilizadas no diagnóstico de malignidades linfoides (Capítulo 11).

Linfócitos T

Derivados do timo, ou T, tais linfócitos são as células efetoras da imunidade intracelular e as "células auxiliares" para as respostas de anticorpos contra antígenos proteicos. As células T constituem 60-70% dos linfócitos do sangue periférico e são a maior população de linfócitos em bainhas periarteriolares do baço e zonas interfoliculares dos linfonodos. As células T não detectam antígenos livres ou circulantes. Em vez disso, a grande maioria (superior a 95%) das células T reconhece apenas fragmentos peptídicos de antígenos ligados a proteínas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). O MHC foi descoberto com base em estudos de rejeição de enxerto e aceitação (tecido ou *histo*compatibilidade). Sabe-se agora que *a função normal das moléculas de MHC é exibir peptídeos para o reconhecimento por linfócitos T*. Ao forçar as células T a ver peptídeos ligados ao MHC na superfície das células, o sistema assegura que as células T possam reconhecer antígenos expostos por outras células. As células T funcionam interagindo com outras células — seja para matar as células infectadas, seja para ativar fagócitos ou linfócitos B que tenham ingerido proteínas antigênicas. Em cada pessoa, as células T reconhecem apenas peptídeos apresentados pelas moléculas de MHC dessa pessoa, que, é claro, são apenas as moléculas de MHC que as células T normalmente encontram. Esse fenômeno é chamado de restrição MHC. Antígenos peptídicos apresentados por moléculas próprias de MHC são reconhecidos pelo receptor de células T (TCR), que é um heterodímero composto de uma cadeia de proteína com ligações dissulfeto α e β (Fig. 4-2, A); cada cadeia possui uma região variável que participa da ligação de um antígeno peptídeo em particular e uma região constante que interage com moléculas de sinalização associadas.

Os TCRs são ligados não covalentemente a um grupamento de cinco cadeias polipeptídicas invariáveis, as proteínas γ, δ e ε do complexo molecular CD3 e duas cadeias ζ (Fig. 4-2, A). As proteínas CD3 e as cadeias de ζ não se ligam a antígenos; em vez disso, elas estão ligadas ao TCR e fornecem sinais bioquímicos intracelulares após o reconhecimento do antígeno pelo TCR. Em adição a essas proteínas de sinalização, as células T expressam várias outras moléculas invariáveis que exercem diversas funções. CD4 e CD8 são expressas em subconjuntos de células T distintos e servem como correceptores para a ativação das células T. Durante o reconhecimento do antígeno, as moléculas CD4 nas células T se ligam a porções invariantes das moléculas de MHC classe II (ver adiante) em APCs selecionadas; de modo análogo, CD8 liga-se a moléculas de MHC classe I. CD4 é expressa em 50-60% de células T maduras, enquanto CD8 é expresso em cerca de 40% das células T. As células T que expressam CD4 e CD8 — chamadas células CD4+ e CD8+, respectivamente — executam funções diferentes mas sobrepostas. As células T CD4+ são células T "auxiliares" porque secretam moléculas solúveis (citocinas) que auxiliam as células B a produzir anticorpos (a origem do nome células "auxiliares") e também ajudam os macrófagos a destruir os microrganismos fagocitados. O papel central de células auxiliares CD4+ na imunidade é destacado pelo comprometimento grave que resulta da destruição desse subconjunto pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. As células

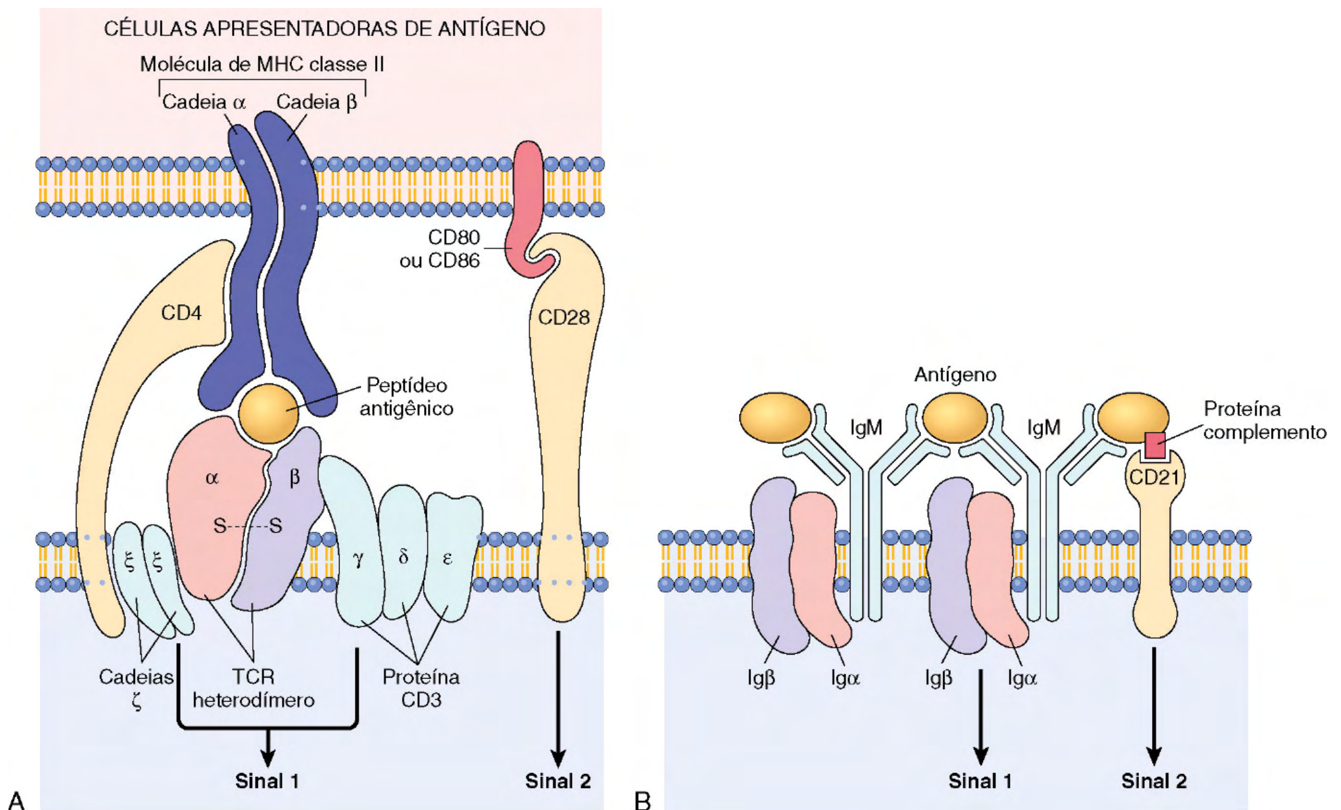


Figura 4-2 Receptores de antígenos dos linfócitos. **A**, Complexo de receptores das células T (TCR) e outras moléculas envolvidos na ativação de células T. O reconhecimento de antígenos pelas cadeias TCRα e TCRβ (sob a forma de complexos peptídeo-MHC expressos em células apresentadoras de antígenos) e a ligação com o complexo CD3 iniciando sinais de ativação. CD4 e CD8 também envolvidos na ativação de células T. (Note que algumas células T expressam CD8 e não CD4; essas moléculas desempenham funções análogas.) **B**, O complexo receptor de células B é composto de IgM de membrana (ou IgD, *não mostrado*) e as proteínas de sinalização associadas Igα e Igβ. CD21 é um receptor para um componente do complemento que promove a ativação das células B. Ig, imunoglobulina; MHC, complexo maior de histocompatibilidade.

T CD8+ também podem secretar citocinas, mas desempenham um papel mais importante, diretamente matando as células infectadas por vírus ou tumorais, e, portanto, são chamadas linfócitos T "citotóxicos" (CTLs). Outras proteínas invariantes importantes nas células T incluem CD28, que funciona como o receptor para as moléculas que são induzidas nas APCs por microrganismos (e são chamadas de costimuladoras), e várias moléculas de adesão que reforçam a ligação entre as células T e as APCs, e controlam a migração das células T para diferentes tecidos.

Em uma minoria de células T do sangue periférico e em muitas células T associadas a superfícies mucosas (p. ex., pulmonar, trato gastrointestinal), os TCR são heterodímeros de cadeias γ e δ, que são semelhantes, mas não idênticos, às cadeias α e β da maioria dos TCR. Tais células T γδ, que não expressam CD4 ou CD8, reconhecem moléculas não proteicas (p. ex., lipoglicanos bacterianos), mas os seus papéis funcionais não são bem compreendidos. Outra pequena população de células T expressa marcadores de células T e células NK. Estas são então chamadas de células T NK que reconhecem glicolípideos microbianos e podem desempenhar um papel na defesa contra algumas infecções. Os receptores de antígeno das células T NK são muito menos diversificados do que os receptores das células T "convencionais", sugerindo que o molde reconhece estruturas microbianas conservadas.

Outra população de células T que funciona para suprimir as respostas imunológicas é a de linfócitos T reguladores. Esse tipo celular é descrito mais adiante, no contexto da tolerância de antígenos próprios.

Moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade: o Sistema de Exposição de Peptídeos da Imunidade Adaptativa

Pelo fato de as moléculas de MHC serem fundamentais para o reconhecimento de antígenos pelas células T e porque as variações genéticas em moléculas de MHC são associadas a doenças imunológicas, é importante rever a estrutura e a função dessas moléculas. O MHC humano, conhecido como complexo antígeno leucocitário humano (HLA), consiste em um aglomerado de genes no cromossomo 6 (Fig. 4-3). O sistema HLA é altamente polimórfico, isto é, existem várias formas alternativas (alelos) do gene em cada *loci* (estima-se cerca de 3.500 para todos os genes de HLA e cerca de 1.100 para alelos de HLA-B sozinhos). Tal diversidade proporciona um sistema em que uma vasta gama de peptídeos pode ser exibida pelas moléculas de MHC para reconhecimento por células T. Como podemos ver, esse polimorfismo também constitui um obstáculo formidável para transplante de órgãos.

Na base da sua estrutura química, distribuição tecidual e função, os produtos de genes do MHC encontram-se em duas categorias principais:

- Moléculas de *MHC de classe I* são codificadas por três *loci* intimamente ligados, designados HLA-A, HLA-B e HLA-C (Fig. 4-3). Cada uma dessas três moléculas é um heterodímero, consistindo em uma cadeia α não covalente polimórfica de 44 kDa associada a polipeptídio β_2- microgobulina invariante de 12 kDa (codificada por um gene

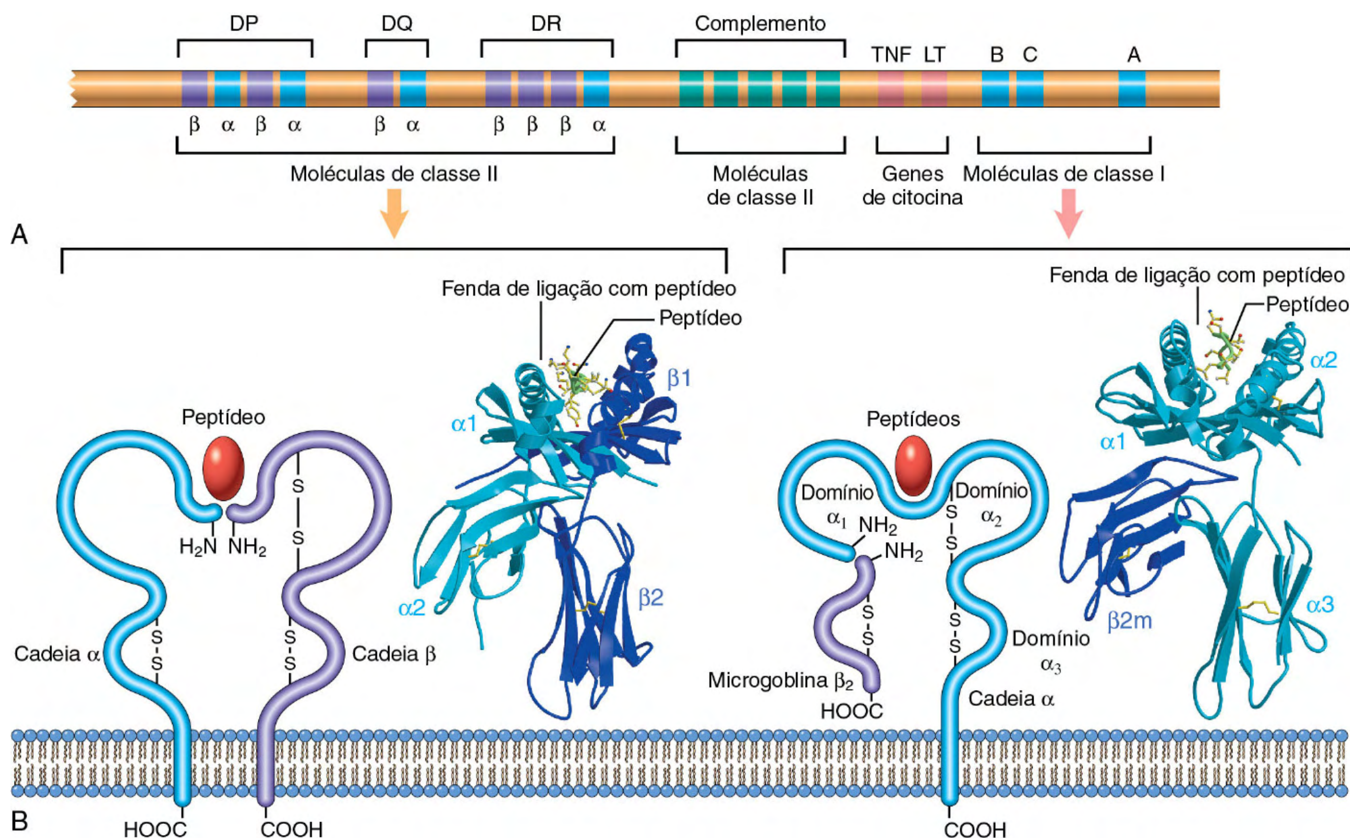


Figura 4-3 O complexo antígeno leucocitário humano (HLA) e a estrutura das moléculas de HLA. **A**, Localização dos genes do complexo HLA. Os tamanhos e as distâncias entre os genes não estão na escala. A região de classe II também contém genes que codificam várias proteínas envolvidas no processo de antígenos (não mostrado). **B**, Diagrama esquemático e estruturas de cristal de molécula de HLA de classe I e HLA classe II. LT, linfotoxina; TNF, fator de necrose tumoral.

(Estruturas de cristal são cortesias do Dr. P. Bjorkman, Californai Institute of Technology, Pasadena, California.)

separado no cromossomo 15). A porção extracelular da cadeia α contém uma fenda onde os resíduos polimórficos estão localizados e onde os peptídeos estranhos se ligam à molécula de MHC para apresentação às células T, e uma região conservada que se liga ao CD8, assegurando que apenas células CD8+ possam responder a peptídeos apresentados por moléculas de classe I. Em geral, as moléculas de MHC de classe I se ligam e exibem peptídeos derivados de proteínas sintetizadas no citoplasma das células (p. ex., antígenos virais). Pelo fato de a molécula de MHC de classe I estar presente em todas as células nucleadas, todos os vírus que infectam as células podem ser detectados e eliminados por CD8+ CTLs.

- Moléculas de *MHC classe II* são codificadas por genes da região HLA-D, que contém pelo menos três sub-regiões: DP, DQ e DR. As moléculas de MHC classe II são heterodímeros de subunidades α e β polimórficas ligadas não covalentemente (Fig. 4-3). A porção heterodímica extracelular do MHC de classe II contém uma fenda para a ligação de peptídeos antigênicos e uma região que se liga ao CD4. A expressão do MHC de classe II é restrita a alguns tipos de células, principalmente APCs (notadamente, células dendríticas [DCs]), macrófagos e células B. Em geral, as moléculas de MHC classe II se ligam a peptídeos derivados de proteínas sintetizadas fora das células (p. ex., aqueles derivados a partir de bactérias extracelulares) e ingeridos nas células. Essa propriedade permite às células T CD4+ reconhecerem a presença de agentes patogênicos extracelulares e orquestrarem uma resposta protetora.
- Várias outras proteínas são codificadas nos *loci* MHC, algumas das quais têm sido chamadas de "moléculas de classe III". Elas incluem componentes do complemento (C2, C3 e Bf), a citocina fator de necrose tumoral (TNF) e a linfotoxina. Essas moléculas não formam uma parte do sistema de exibição de peptídeos e não são discutidas adiante.

Cada pessoa herda um alelo HLA de cada progenitor; tipicamente, então, duas moléculas diferentes são expressas para cada *loci* de HLA. Uma célula de uma pessoa heterozigota pode, portanto, expressar seis classes diferentes de moléculas HLA de classe I: três de origem materna e três de origem paterna. Da mesma forma, determinado indivíduo expressa alelos maternos e paternos do *loci* do MHC de classe II, pois algumas cadeias HLA-D α e β podem se misturar e combinar umas com as outras, e cada célula de classe II que se expressa pode ter até 20 diferentes moléculas de MHC de classe II. Diferentes alelos de MHC se ligam a diferentes fragmentos peptídicos; *a expressão de muitas moléculas diferentes de MHC permite a cada célula a apresentar grande variedade de antígenos peptídeos.*

Como resultado do polimorfismo nos principais *loci* de HLA na população, existe um número virtual infinito de combinações de moléculas, e cada pessoa expressa um perfil MHC antigênico único em suas células. A combinação de alelos de HLA para cada pessoa é chamada de haplótipo de HLA. As implicações do polimorfismo do HLA são óbvias no contexto do transplante — porque cada pessoa possui alelos de HLA que diferem em certa medida para cada outra pessoa, enxertos de qualquer doador virtualmente vão evocar respostas imunológicas no receptor e serão rejeitados (exceto, claro, para gêmeos idênticos). Na verdade, as moléculas de HLA foram descobertas no decurso das primeiras tentativas de transplante de tecidos. As moléculas de HLA do enxerto evocam tanto as respostas humoral como mediada por células, eventualmente levando à destruição do enxerto (como discutido mais adiante neste capítulo). Essa capacidade das moléculas de MHC para desencadear respostas imunes é a razão pela qual elas são frequentemente chamadas de "antígenos". Acredita-se que o polimorfismo de genes do MHC surgiu para permitir a exibição e a resposta a qualquer peptídeo microbiano concebível encontrado no ambiente.

O papel do MHC na estimulação das células T também tem implicações importantes para o controle genético das respostas imunes. A capacidade de qualquer dado alelo do MHC de ligação dos peptídeos antigênicos gerados a partir de determinado patógeno vai determinar se as células T específicas de uma pessoa podem realmente "ver" e responder a esse patógeno. A herança de alelos particulares influencia tanto a resposta imunológica protetora quanto a prejudicial. Por exemplo, se o antígeno for pólen de ambrósia e a resposta é uma reação alérgica, a herança de alguns genes HLA pode tornar os indivíduos suscetíveis à "febre do feno", o nome coloquial para alergia à ambrósia. Por outro lado, o impedimento de capacidade de resposta a um antígeno viral, determinado por herança de certos alelos de HLA, pode ser benéfico para o hospedeiro.

Finalmente, *muitas doenças autoimunes estão associadas a alelos particulares de HLA*. Voltaremos a discutir a associação de HLA com as doenças quando consideramos a autoimunidade.

Linfócitos B

Linfócitos B derivados da medula óssea são as células que produzem anticorpos e são, portanto, as células efetoras da imunidade humoral. As células B compõem 10-20% da população de linfócitos na circulação periférica. Elas também estão presentes na medula óssea e nos folículos presentes nos tecidos periféricos linfoides (linfonodos, baço, tonsilas e outros tecidos das mucosas).

As células B reconhecem o antígeno por meio de anticorpos ligados à membrana da classe de imunoglobulina M (IgM), expressa na superfície em conjunto com moléculas de sinalização para formar o complexo de receptores de células B (BCR) (Fig. 4-2, B). Considerando que as células T podem reconhecer apenas peptídeos associados ao MHC, as células B podem reconhecer e responder a muito mais estruturas químicas, incluindo as proteínas solúveis ou proteínas associadas a células, lipídios, polissacarídeos, ácidos nucleicos e pequenos produtos químicos; além disso, as células B (e os anticorpos) reconhecem formas nativas (devidamente dobradas) desses antígenos. Tal como acontece com TCRs, cada anticorpo tem uma especificidade antigênica única. A diversidade de anticorpos é gerada durante o rearranjo somático de imunoglobulinas. As células B expressam várias moléculas invariantes que são responsáveis pela transdução do sinal e ativação das células (Fig. 4-2, B). Algumas são as moléculas de sinalização ligadas ao BCR; outro exemplo é CD21 (também conhecido como o receptor de complemento do tipo 2, ou CR2), que reconhece o produto de degradação do complemento que frequentemente é depositado sobre os microrganismos e promove as respostas das células B para antígenos microbianos. Curiosamente, o ubíquo vírus Epstein-Barr inteligentemente evoluiu para usar CD21 como receptor para se ligar a células B e infectá-las.

Após a estimulação, as células B diferenciam-se em *plasmócitos*, que segregam grande quantidade de anticorpos, os mediadores da imunidade humoral. Existem cinco classes, ou isotipos, de imunoglobulinas: IgG, IgM, IgA constituem mais de 95% dos anticorpos circulantes. IgA é o isotipo importante em secreções mucosas; IgE está presente na circulação em concentrações muito baixas e também é encontrada colada às superfícies dos mastócitos do tecido; e IgD é expressa nas superfícies de células B, mas não é secretada. Como discutido adiante, cada isotipo possui habilidades características para ativar o complemento ou recrutar células inflamatórias, e dessa

forma desempenha papéis diferentes na defesa do hospedeiro e estados de doença.

Células Natural Killer

As células *natural killer* (NK) são linfócitos que surgem a partir do progenitor linfoide comum que dá origem a linfócitos T e B. No entanto, as células NK são células da imunidade inata e não expressam receptores altamente variáveis e clonalmente distribuídos para os antígenos. Por isso, *elas não têm especificidades tão diversas como as células T e as células B*. As células NK têm dois tipos de receptores: inibitórios e ativadores. Os receptores inibitórios reconhecem moléculas de MHC de classe I próprias, que são expressas em todas as células saudáveis, enquanto os receptores ativadores reconhecem moléculas que são expressas ou reguladas em células estressadas ou células infectadas ou células com danos no DNA. Normalmente, os efeitos dos receptores inibitórios dominam sobre os dos receptores de ativação, impedindo assim a ativação das células NK. As infecções (especialmente infecções virais) e o estresse estão associados a uma expressão reduzida de moléculas de MHC de classe I, libertando assim as células NK da inibição. Ao mesmo tempo, existe um aumento no acoplamento dos receptores de ativação. O resultado final é que as células NK são ativadas, e as células infectadas ou estressadas são mortas e eliminadas.

Células Apresentadoras de Antígenos

O sistema imunológico contém vários tipos de células que são especializadas em capturar antígenos microbianos e exibi-los para os linfócitos. A primeira dessas APCs são células dendríticas (DC), as células principais para a exibição de antígenos proteicos para as células T virgens para iniciar a resposta imune. Vários outros tipos de células apresentam antígenos aos diferentes linfócitos em várias fases da resposta imune.

Células Dendríticas

As células com morfologia dendrítica (p. ex., com processos citoplasmáticos dendríticos finos) ocorrem como dois tipos funcionalmente distintos. As *células dendríticas* (*DCs*), algumas vezes chamadas DC interdigitais, expressam níveis elevados de MHC de classe II e moléculas coestimulatórias de células T e de função para capturar e apresentar antígenos às células T. As DCs residem no epitélio e abaixo dele, onde estão estrategicamente localizadas para capturar microrganismos que o penetram, e um exemplo são as células de Langerhans da epiderme. As DCs também estão presentes nas zonas das células T nos tecidos linfoides, onde apresentam antígenos às células T circulantes nesses tecidos e no interstício de muitos órgãos não linfoides, como o coração e os pulmões, onde eles são preparados para capturar os antígenos de microrganismos invasores. Um subconjunto de DCs é chamado *DCs plasmocitoides* devido à sua semelhança com os plasmócitos. Essas células estão presentes no sangue e nos órgãos linfoides, e são as fontes principais das citocinas interferon antivirais do tipo I, produzidas em resposta a muitos vírus.

O segundo tipo de células com morfologia dendrítica são as *células foliculares dendríticas* (*FDCs*). Essas células estão localizadas nos centros germinativos dos folículos linfoides no baço e nódulos linfáticos. As FDCs carregam receptores para as caudas Fc das moléculas de IgG e de proteínas do complemento e, consequentemente, formam uma eficiente armadilha para antígenos ligados a anticorpos e complemento. Essas células apresentam os antígenos aos linfócitos B ativados em folículos linfoides e promovem uma resposta secundária de anticorpos, mas não estão envolvidas na captura de antígenos para a exibição a células T.

Outras Células Apresentadoras de Antígenos

Os macrófagos ingerem microrganismos e antígenos particulados, e exibem os peptídeos para o reconhecimento pelos linfócitos T. Essas células T, por sua vez, ativam os macrófagos para matar os microrganismos, a reação central da imunidade mediada por células. As células B apresentam peptídeos às células T auxiliares e recebem sinais que estimulam as respostas de anticorpos a antígenos proteicos.

Células Efetoras

Diversos tipos diferentes de leucócitos executam a tarefa final da resposta imune, que é o de eliminar infecções. As células NK são da linha de frente das células efetoras em que elas podem reagir rapidamente contra as células "estressadas". Os plasmócitos secretores de anticorpos são as células efetoras da imunidade humoral. Os linfócitos, as células T CD4+ auxiliares e as CTLs CD8+ são células efetoras da imunidade mediada por células. Esses linfócitos funcionam muitas vezes na defesa do hospedeiro, juntamente com outras células. Os macrófagos, como descrito no Capítulo 2, se ligam aos microrganismos que são revestidos com anticorpos ou complemento e, em seguida, agem fagocitando e destruindo esses microrganismos, atuando assim como células efetoras da imunidade humoral. Os macrófagos também respondem a sinais de células T auxiliares, o que melhora sua capacidade de destruir microrganismos fagocitados, servindo assim como células efetoras de imunidade celular. Os linfócitos T secretam citocinas que recrutam e ativam outros leucócitos, como neutrófilos e eosinófilos, e, em conjunto, esses tipos de células funcionam na defesa contra vários agentes patogênicos.

Tecidos Linfoides

Os tecidos linfoides do corpo são divididos em órgãos generativos (primários), cujos linfócitos expressam receptores de antígeno e são maturados, e órgãos linfoides periféricos (secundários), que desenvolvem respostas imunes adaptativas. Os órgãos generativos são o timo e a medula óssea, e os órgãos periféricos são os linfonodos, o baço e os tecidos linfoides das mucosas e cutâneos. Linfócitos maduros recirculam através dos órgãos periféricos, na caça de antígenos microbianos aos quais eles podem responder. Uma característica importante desses órgãos é que os linfócitos T e B são anatomicamente organizados de uma maneira que facilita a resposta imunitária adaptativa, um processo que é descrito mais adiante.

RESUMO

Células e Tecidos do Sistema Imunológico

- Os linfócitos são os mediadores da imunidade adquirida e as únicas células que produzem receptores específicos e variados para os antígenos.
- Os linfócitos T (derivados do timo) expressam TCRs, que reconhecem fragmentos peptídicos de antígenos proteicos apresentados pelas moléculas MHC na superfície das APCs.

- Os linfócitos B (derivados da medula óssea) expressam anticorpos ligados em sua membrana que reconhecem grande variedade de antígenos. As células B são ativadas para se tornarem plasmócitos secretores de anticorpos.
- As células *natural killer* (NK) destroem células infectadas por alguns microrganismos ou que estão estressadas e danificadas e não podem ser reparadas. As células NK expressam receptores inibidores que reconhecem moléculas MHC que, normalmente, são expressas pelas células saudáveis, evitando que as mesmas destruam as células normais.
- As células apresentadoras de antígenos (APCs) capturam microrganismos e outros antígenos, transportando-os para os órgãos linfoides e apresentando-os para que sejam reconhecidos pelos linfócitos. As APCs mais eficientes são as DC, que estão localizadas no epitélio da maioria dos tecidos.
- As células do sistema imunológico são organizadas em tecidos. Alguns desses tecidos são os locais de produção de linfócitos maduros (órgãos linfoides geradores, medula óssea e timo), enquanto outros são locais das respostas imunológicas (órgãos linfoides periféricos, incluindo linfonodos, baço e o tecido linfoide das mucosas).

VISÃO GERAL DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA NORMAL

As seções prévias descreveram os principais componentes do sistema imune. Esta seção sumariza as características-chave da resposta imunológica normal. Essa revisão servirá como base para as discussões subsequentes das doenças causadas pelas respostas imunológicas deficientes ou sem controle.

Resposta Inicial do Sistema Imunológico Inato aos Microrganismos

As principais barreiras entre o hospedeiro e o meio que o cerca incluem o epitélio da pele e dos tratos gastrointestinal e respiratório. Os microrganismos infecciosos utilizam essas rotas de entrada para tentar colonizar o hospedeiro. Os mecanismos da imunidade inata operam em cada etapa da tentativa de invasão do microrganismo. No local de entrada, os epitélios funcionam como barreiras físicas e funcionais contra as infecções e eliminam microrganismos através da produção de peptídeos antibióticos e da ação de linfócitos intraepiteliais. Se os microrganismos forem capazes de atravessar esses epitélios, eles encontram fagócitos, incluindo neutrófilos, que são rapidamente recrutados a partir do sangue para os tecidos, e macrófagos, que vivem nos tecidos debaixo do epitélio. A função dessas células fagocíticas é ingerir os microrganismos e destruí-los através da produção de substâncias microbicidas. Em resposta ao reconhecimento dos microrganismos, fagócitos, DCs e muitos outros tipos celulares que secretam as proteínas chamadas citocinas (descritas mais adiante) promovem a inflamação e a morte do microrganismo e aumentam a resposta imunológica protetora. As células utilizam diversos receptores para identificar os microrganismos; os principais entre eles são os receptores do tipo Toll (TRLs), nomeado dessa forma devido a sua homologia com a proteína Toll da *Drosophila,* que reconhece componentes bacterianos e virais (Capítulo 2). As células NK destroem células infectadas por vírus e produzem a citocina IFN-γ ativadora de macrófagos. Se o microrganismo entra no sangue, muitas proteínas plasmáticas, incluindo as proteínas do sistema complemento, reconhecem o microrganismo e são ativadas, e seus produtos destroem os microrganismos e cobram (opsonização) o microrganismo para a fagocitose. Em adição ao combate das infecções, a resposta imunológica inata estimula uma imunidade adaptativa subsequente, provendo sinais que são essenciais para a inicialização da resposta antígeno-específica dos linfócitos T e B.

Captura e Apresentação dos Antígenos Microbianos

Os microrganismos que entram através dos epitélios e seus antígenos proteicos são capturados pelas DCs que residem nesses epitélios; os antígenos capturados são transportados para os linfonodos regionais (Fig. 4-4). Os antígenos proteicos são processados nas APCs para gerar peptídeos que são mostrados na superfície dessas células ligados às moléculas do MHC. Antígenos em diferentes compartimentos celulares são apresentados por moléculas do MHC distintas, sendo reconhecidos por subtipos diferentes de células T. Os antígenos ingeridos do meio extracelular são processados em vesículas endossomais e lisossomais, e apresentados ligados a moléculas MHC da classe II. Como o CD4 se liga às moléculas MHC da classe II, as células T auxiliares CD4+ reconhecem os peptídeos ligados à classe II. Em contraste, os antígenos presentes no citoplasma são apresentados pelas moléculas MHC da classe I e reconhecidos pelas células T citotóxicas CD8+, pois o CD8 se liga ao MHC de classe I. Essa segregação dos diferentes antígenos é essencial para as funções especializadas das células T CD4+ e CD8+; como discutido adiante, as duas classes de células T são designadas para combater microrganismos localizados em compartimentos celulares diferentes. Proteínas antigênicas, assim como os polissacarídeos e outros antígenos não proteicos, também são reconhecidos diretamente pelos linfócitos B nos folículos linfoides dos órgãos linfoides periféricos.

Antes de ser reconhecido pelas celulas B e T, o microrganismo desencadeia uma resposta imunológica inata. Essa resposta ativa as APCs a expressarem moléculas coestimuladoras e a secretar citocinas que estimulam a proliferação e a diferenciação de linfócitos T. Os principais coestimuladores para as células T são as moléculas B7 (CD80 e CD86) expressas nas APCs e reconhecidas pelo receptor CD28 nas células T virgens. A resposta imunológica inata a alguns patógenos e polissacarídeos também resulta na ativação do complemento, gerando produtos de clivagem que aumentam a proliferação e a diferenciação dos linfócitos B. Assim, o antígeno (sinal 1 na Fig. 4-2) e as moléculas produzidas durante a resposta imunológica natural (sinal 2 na Fig. 4-2) atuam em cooperação para ativar linfócitos específicos para o antígeno. A necessidade do sinal 2 desencadeado pelo patógeno garante que a resposta imunológica adquirida seja induzida pelos microrganismos e não por substâncias inócuas.

Imunidade Mediada por Célula: Ativação dos Linfócitos T e Eliminação dos Microrganismos Associados às Células

Os linfócitos T virgens são ativados pelo antígeno e coestimuladores nos órgãos linfoides periféricos, proliferam e se diferenciam em células efetoras, das quais a maioria migra para qualquer local em que o antígeno (microrganismo) esteja presente (Fig. 4-4). Quando ativados, os linfócitos T secretam proteínas solúveis, chamadas de *citocinas,* que atuam como

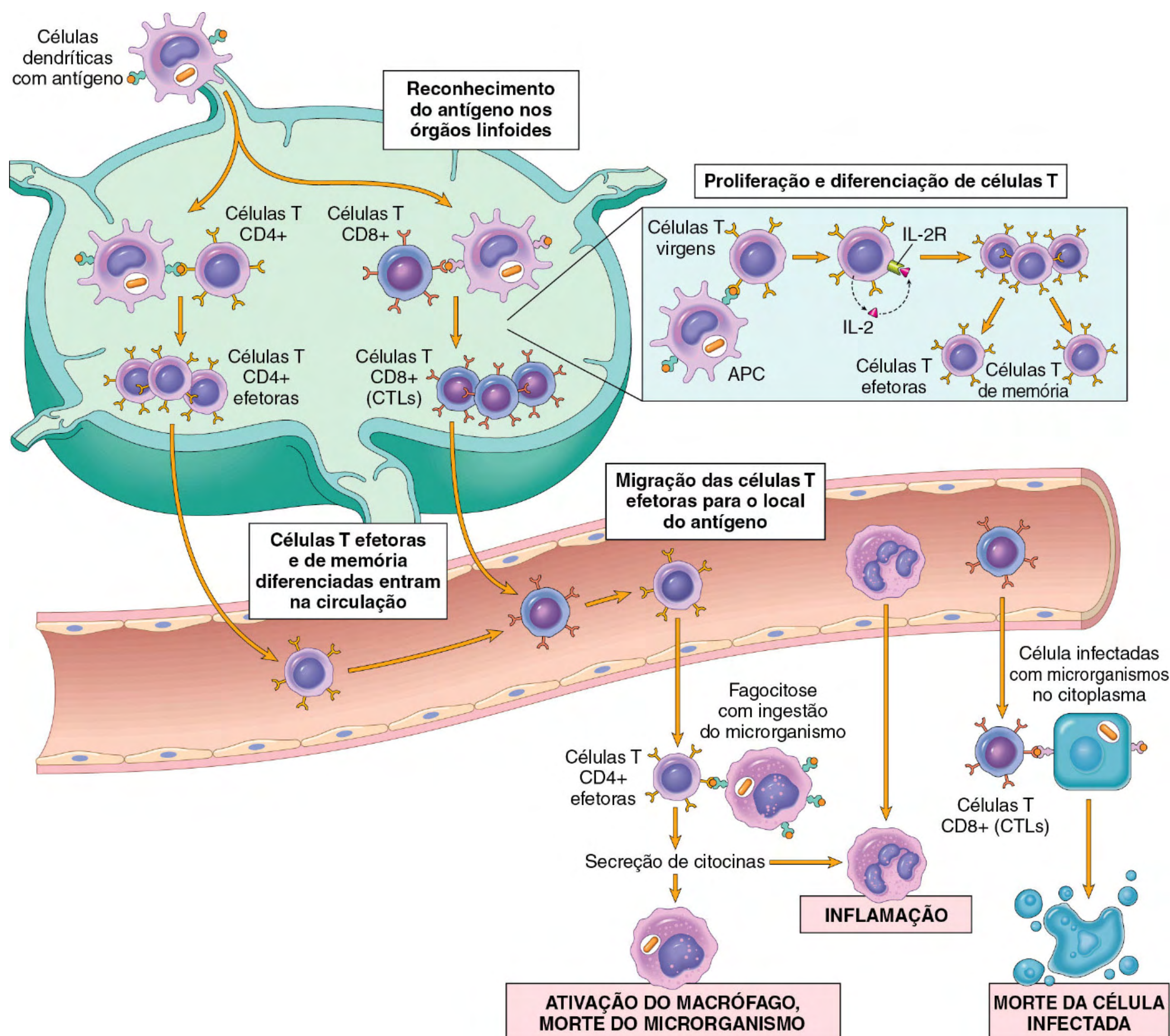


Figura 4-4 Imunidade celular. Células T virgens reconhecem antígenos MHC-peptídicos associados apresentados por células dendríticas em linfonodos. As células T são altivadas para proliferar (sob a influência da citocina IL-2) e se diferenciar em células efetoras e de memória que migram para os locais de infecção, e desempenham várias funções na imunidade mediada por células. Células T CD4+ efetoras do subconjunto T_H1 reconhecem os antígenos de microrganismos ingeridos por fagócitos e ativam os fagócitos para matar os microrganismos; células T efetoras melhoram o recrutamento de leucócitos e estimulam a inflamação; células T_H2 ativam os eosinófilos. CTLs CD8+ matam as células infectadas que abrigam os microrganismos no citoplasma. Algumas células T altivadas diferenciam-se em células de memória de longa duração. APC, células apresentadoras de antígeno; CTLs, linfócitos citotóxicos.

fatores de crescimento e de diferenciação para os linfócitos e outras células, e são mediadoras da comunicação entre leucócitos. Por causa da importância do papel das citocinas na resposta imunológica e nas doenças inflamatórias, é importante entender suas propriedades e ações.

Citocinas: Moléculas Mensageiras do Sistema Imunológico

As citocinas são polipeptídeos produzidos por vários tipos de células (principalmente linfócitos e macrófagos ativados), que atuam como mediadores da inflamação e resposta imunológica. Elas são apresentadas no Capítulo 2, no contexto da inflamação; aqui, revemos suas propriedades gerais, nos concentrando nas citocinas especificamente envolvidas na imunidade.

Apesar de as diversas citocinas apresentarem ações e funções diferentes, elas têm certas características em comum. Elas são sintetizadas e secretadas em resposta a estímulos externos que podem ser produtos microbianos, reconhecimento de antígeno e outras citocinas. Sua secreção é tipicamente transitória e controlada por mecanismos de transcrição e pós-transcricionais. A ação das citocinas pode ser *autócrina* (na célula que produz a

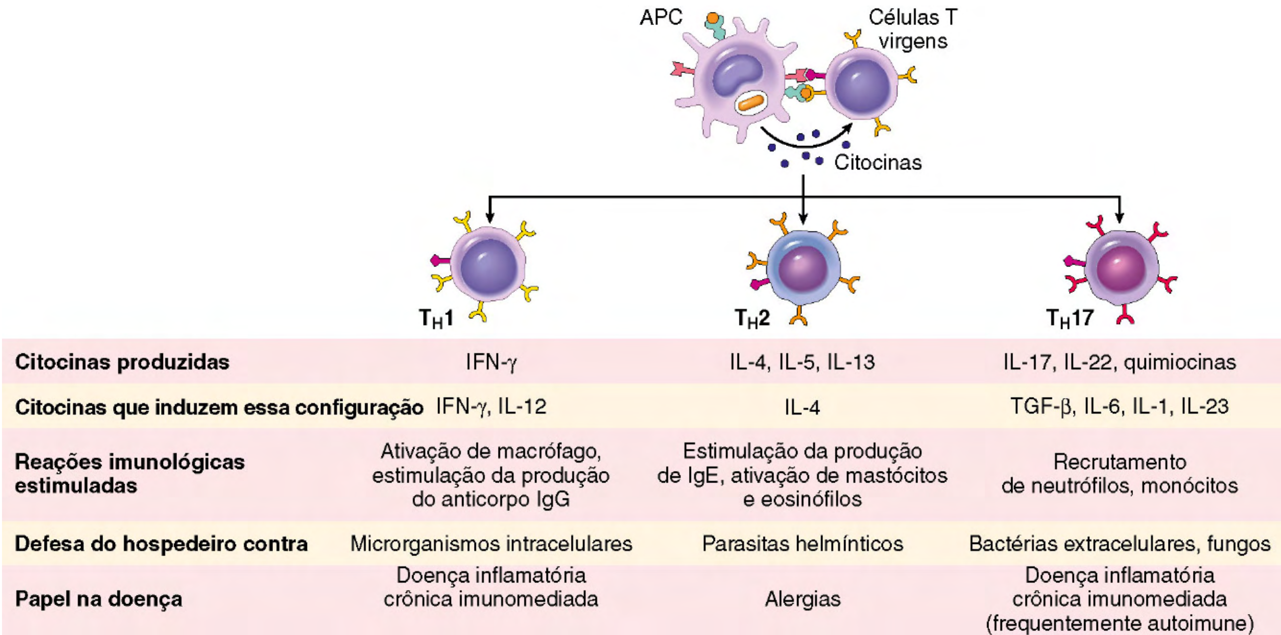
citocina), *parácrina* (nas células adjacentes) e, mais raramente, *endócrina* (distante do local de produção) (Capítulo 2). Os efeitos tendem a ser pleiotrópicos (uma citocina pode ter atividade biológica diversa, mesmo em muitos tipos celulares) e redundantes (múltiplas citocinas podem ter a mesma atividade). Molercularmente definidas, as citocinas são chamadas de interleucinas, referindo-se a sua habilidade de mediar a comunicação entre leucócitos.

As citocinas podem ser agrupadas em diversas classes com base em suas atividades e funções biológicas.

- *Citocinas envolvidas na imunidade inata e inflamação,* a resposta inicial aos microrganismos e células mortas. As principais citocinas nesse grupo são o TNF e a interleucina 1 (IL-1), um grupo de substâncias quimiotáticas chamadas de quimiocinas. IL-12 e IFN-γ, IL-6, IL-23 e diversas outras citocinas participam da resposta imunológica inata inicial. As principais fontes dessas citocinas são os macrófagos e as CDs ativadas, assim como células endoteliais, linfócitos, mastócitos e outros tipos de células. Elas são descritas no Capítulo 2.
- *Citocinas que regulam as respostas dos linfócitos e funções efetoras da imunidade adquirida.* Diversas citocinas estão envolvidas na proliferação e diferenciação dos linfócitos (p. ex., IL-2 e IL-4) e na ativação de diversas células efetoras (p. ex., IFN-γ, que ativa os macrófagos; IL-5, que ativa os eosinófilos). As principais fontes dessas citocinas são os linfócitos T auxiliares CD4+, estimulados por antígenos e coestimuladores. Essas citocinas são as participantes-chave das fases de indução e efetora das respostas da imunidade celular.
- *Citocinas que estimulam a hematopoiese.* Muitas delas são chamadas de fatores estimuladores de colônias. Elas aumentam a produção de leucócitos pela medula óssea e, assim, repõem os leucócitos que são consumidos durante as reações imunológicas e inflamatórias.

Funções Efetoras dos Linfócitos T

Uma das primeiras respostas das células T auxiliares CD4+ é a secreção da citocina IL-2 e a expressão de receptores de alta afinidade para a IL-2. A IL-2 é um fator de crescimento que atua nessa classe de linfócito T, estimulando sua proliferação e levando a um aumento no número de linfócitos específicos para o antígeno. Algumas das células oriundas da expansão das células T se diferenciam em células efetoras que secretam diferentes grupos de citocinas e, assim, desempenham funções diferentes. Os *subtipos mais bem definidos das células auxiliares CD4+ são* os *tipos T_H1, T_H2 e T_H17* (Fig. 4-5). As células T_H1 produzem a citocina IFN-γ, que ativa os macrófagos e estimula as células B a produzirem anticorpos que ativam o complemento e cobrem os microrganismos para que sejam fagocitados. As células T_H2 produzem IL-4, que estimula as células B para que se diferenciem em plasmócitos secretores de IgE; IL-5, que ativa os eosinófilos; e IL-13, que ativa as células epiteliais das mucosas a secretar muco e expelir os microrganismos, ativando os macrófagos a secretarem fatores de crescimento importantes para o reparo tecidual. As células T_H17 produzem a citocina IL-17, que recrutam neutrófilos e dessa forma promovem a inflamação; as células T_H17 desempenham um papel importante em algumas alterações inflamatórias mediadas pelas células T. Essas células efetoras migram para os locais de infecção acompanhados de lesão tecidual. Quando as células efetoras diferenciadas encontram novamente os microrganismos associados a células, elas são ativadas para que desempenhem as funções que são responsáveis pela eliminação dos patógenos. Os principais mediadores das funções das células T auxiliares incluem o ligante de CD40 (CD40L), que se liga ao seu receptor, o CD40, nas células B e macrófagos. As células T CD4+ efetoras diferenciadas do tipo T_H1 reconhecem peptídeos microbianos nos macrófagos que ingeriram patógenos. As células T expressam CD40L, que se liga ao CD40 nos macrófagos, e secretam a citocina IFN-γ, um potente ativador dos macrófagos.



	T_H1	T_H2	T_H17
Citocinas produzidas	IFN-γ	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-22, quimiocinas
Citocinas que induzem essa configuração	IFN-γ, IL-12	IL-4	TGF-β, IL-6, IL-1, IL-23
Reações imunológicas estimuladas	Ativação de macrófago, estimulação da produção do anticorpo IgG	Estimulação da produção de IgE, ativação de mastócitos e eosinófilos	Recrutamento de neutrófilos, monócitos
Defesa do hospedeiro contra	Microrganismos intracelulares	Parasitas helmínticos	Bactérias extracelulares, fungos
Papel na doença	Doença inflamatória crônica imunomediada	Alergias	Doença inflamatória crônica imunomediada (frequentemente autoimune)

Figura 4-5 Subconjuntos de células T CD4+ efetoras. Em resposta a estímulos (principalmente das citocinas) presentes no momento do reconhecimento do antígeno, células T CD4+ auxiliares virgens podem diferenciar-se em populações de células efetoras que produzem conjuntos distintos de citocinas e desempenham funções diferentes. São resumidos os tipos de reações imunológicas induzidas por cada subconjunto e o seu papel na defesa do hospedeiro e doenças imunológicas. Duas outras populações de células T CD4+, células reguladoras e células auxiliares foliculares, não são mostradas.

A combinação da ativação mediada pelo CD40 e IFN-γ resulta na indução de substâncias microbicidas potentes nos macrófagos, incluindo espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico, ocasionando a destruição do patógeno ingerido. As células T_H2 desencadeiam reações de defesa celular que são dominadas pelos eosinófilos, e não pelos macrófagos. Como discutido adiante, as células T auxiliares CD4+ também estimulam as respostas das células B através do CD40L e citocinas. Algumas células T CD4+ permanecem nos órgãos linfoides nos quais elas são ativadas e então migram para os folículos, onde estimulam a resposta por anticorpos; essas células são chamadas de células T auxiliares foliculares.

Os linfócitos CD8+ ativados se diferenciam em CTLs, que destroem células portadoras de microrganismos em seu citoplasma. Esses organismos podem ser vírus, que infectam diversos tipos celulares, ou bactérias, que são ingeridas pelos macrófagos, mas que aprenderam a escapar das vesículas fagocitárias para o citoplasma (onde estão inacessíveis à engrenagem de destruição das células fagocitárias, que está confinada a vesículas). Ao destruir as células infectadas, as CTLs eliminam os reservatórios de infecção.

Imunidade Humoral: Ativação dos Linfócitos B e Eliminação dos Microrganismos Extracelulares

Após serem ativados, os linfócitos B proliferam e depois se diferenciam em plasmócitos que secretam diferentes classes de anticorpos com funções distintas (Fig. 4-6).

- *Células T independentes*. Muitos antígenos polissacarídeos e lipídicos possuem múltiplos determinantes antigênicos idênticos (epitopos) que são capazes de se ligar a diversos receptores de antígenos em cada célula B e iniciar o processo de ativação de células B.
- *Células T dependentes*. Antígenos proteicos globulares típicos não são capazes de se ligar a muitos receptores de antígenos, e a resposta completa das células B a proteínas antigênicas necessita de ajuda a partir das células T CD4+. As células B podem também atuar como APCs — elas ingerem proteínas antigênicas, degradam-nas e expõem seus peptídeos ligados à molécula de MHC de classe II para reconhecimento pelos linfócitos T auxiliares. Os linfócitos T auxiliares expressam CD40L e secretam citocinas, que trabalham em conjunto para ativar as células B.

Alguns dos descendentes dos clones de células B que se expandiram se diferenciam em plasmócitos secretores de anticorpos. Cada plasmócito secreta anticorpos que possuem o mesmo local de ligação de antígenos que os anticorpos da superfície (receptores de células B) que primeiro reconheceram o antígeno. Os polissacarídeos e os lipídios estimulam, principalmente, a secreção do anticorpo IgM. Os antígenos proteicos, devido às ações da célula T auxiliar induzidas pelo CD40L e pelas citocinas, induzem a produção de anticorpos de diferentes classes (IgG, IgA, IgE). Essa produção de anticorpos diferentes funcionalmente, todos com a mesma especificidade, é chamada de troca de classe da cadeia pesada (isotipo); isso oferece plasticidade à resposta dos anticorpos, permitindo que eles desempenhem diversas funções. As células T auxiliares também estimulam a produção de anticorpos com alta afinidade pelo antígeno. Esse processo, denominado maturação da afinidade, melhora a qualidade da resposta da imunidade humoral.

A resposta humoral combate os microrganismos de diversas maneiras (Fig. 4-6).

- Os anticorpos se ligam aos microrganismos e evitam que eles infeccionem as células, "neutralizando", assim, os patógenos.

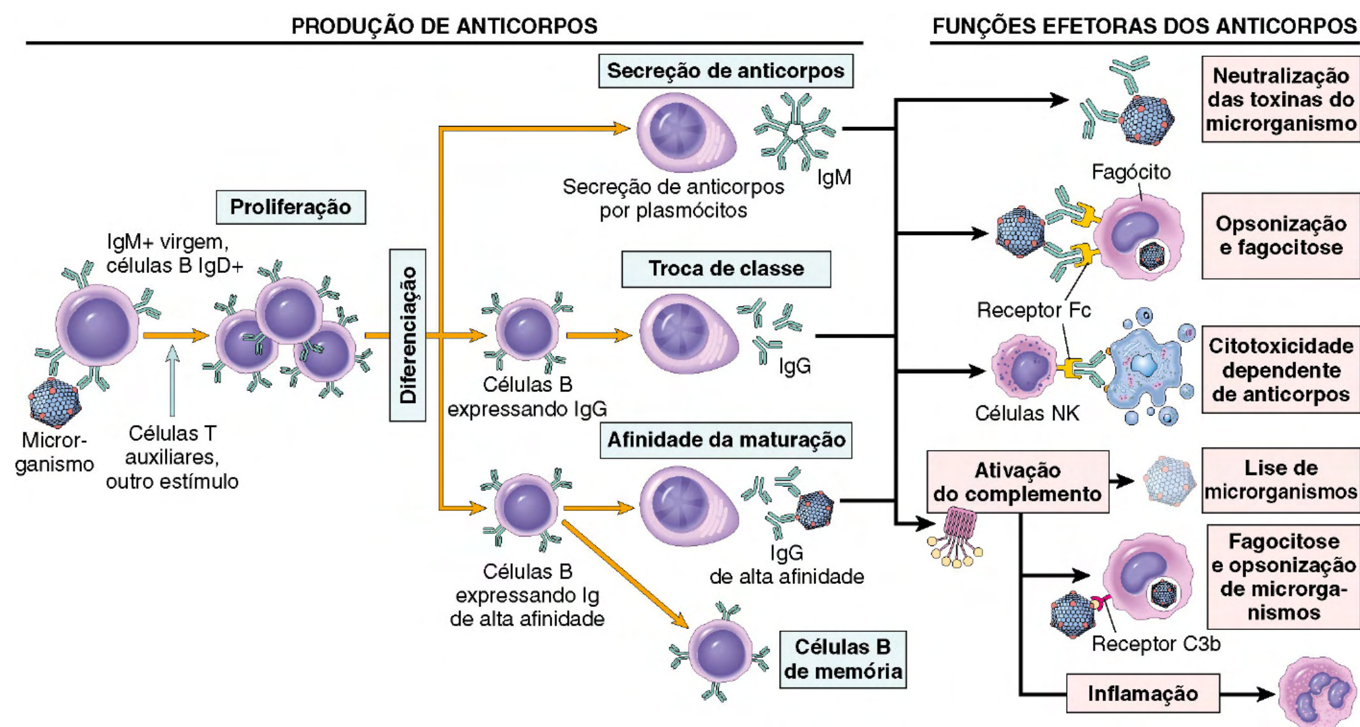


Figura 4-6 Imunidade humoral. Os linfócitos B virgens reconhecem os antígenos e, sob a influência das células T auxiliares e outros estímulos (não mostrados), eles são ativados para que proliferem e se diferenciem em plasmócitos secretores de anticorpos. Uma parte das células B ativadas sofre mudança de classe da cadeia pesada e maturação da afinidade, enquanto outra parte se torna célula de memória. Os anticorpos de diferentes isótopos de cadeia pesada (classes) desempenham funções diferentes, mostradas à direita.

- As moléculas de anticorpos IgG cobrem ("opsonizam") os microrganismos, marcando-os para a fagocitose, já que as células fagocitárias (neutrófilos e macrófagos) expressam receptores para a extremidade Fc das moléculas de IgG.
- IgG e IgM ativam o sistema complemento através da via clássica, e os seus produtos promovem a fagocitose e a destruição dos microrganismos. A maior parte da produção do anticorpo IgG que opsoniza e fixa o complemento é estimulada pelo IFN-γ, tipicamente produzido pelas celulas T_H1, que respondem a diversas bactérias e vírus, sendo o anticorpo IgG um importante mecanismo de defesa contra esses patógenos.
- A IgA é secretada nas mucosas e neutraliza os anticorpos na luz dos tratos respiratório e gastrointestinal (e outras mucosas).
- A IgG é ativamente transportada através da placenta, protegendo o recém-nascido até que o seu sistema imunológico amadureça. Ela é chamada de *imunidade passiva*.
- A IgE cobre parasitas helmínticos e atua junto com os mastócitos e eosinófilos para destruí-Ios. Como mencionado anteriormente, as células T_H2 auxiliares secretam citocinas que estimulam a produção de IgE e ativam os eosinófilos e, portanto, a resposta aos helmintos é orquestrada pelas células T_H2.

Os anticorpos IgG circulantes possuem meia-vida de cerca de três semanas, o que é muito maior do que a meia-vida da maioria das proteínas do sangue, como consequência dos mecanismos especiais para reciclagem de IgG e redução do seu catabolismo. Alguns plasmócitos secretores de anticorpos migram para a medula óssea e vivem por anos, continuando a produzir baixos níveis de anticorpos.

Declínio da Resposta Imunológica e Memória Imunológica

A maior parte dos linfócitos efetores induzidos pelos patógenos infecciosos morre por apoptose depois que o microrganismo é eliminado e o sistema imunológico retorna ao estado de repouso. Esse retorno a um estado estável ou constante é chamado de homeostasia. Ele ocorre porque os microrganismos fornecem estímulos essenciais para a sobrevivência e ativação dos linfócitos, e as células efetoras têm vida curta. Portanto, à medida que o estímulo é eliminado, os linfócitos ativados não são mais mantidos vivos.

A ativação inicial dos linfócitos também gera *células de memória* que sobrevivem por muitos anos após a infecção. As células de memória representam um grupo expandido de linfócitos antígeno-específico (mais numerosos do que as células virgens específicas para qualquer antígeno presente antes do encontro com esse antígeno), e as células de memória respondem mais rápido e efetivamente contra o antígeno do que células virgens. É por isso que as células de memória são um objetivo importante da vacinação.

Essa breve discussão sobre a resposta imunológica normal prepara o caminho para a consideração de situações nas quais as respostas imunológicas tornam-se anormais e como essas anormalidades levam à lesão tecidual e à doença.

RESUMO

Revisão das Respostas Imunológicas Normais

- A função fisiológica do sistema imunológico é a defesa contra microrganismos infecciosos.
- A reação inicial aos patógenos é mediada pelos mecanismos da imunidade inata, que estão prontos para responder aos microrganismos. Esses mecanismos incluem barreiras epiteliais, células fagocitárias, células NK e proteínas plasmáticas (p. ex., do sistema do complemento). Em geral, a reação da imunidade natural é manifestada como inflamação.
- As reações de defesa da imunidade adquirida se desenvolvem com lentidão, mas são mais potentes e especializadas.
- Microrganismos e outros antígenos estranhos são capturados pelas células dendríticas e transportados para os linfonodos, onde os antígenos são reconhecidos pelos linfócitos virgens. Os linfócitos são ativados para que proliferem e se diferenciem em células de memória e efetoras.
- A imunidade celular é a reação dos linfócitos T, desenvolvida para combater os patógenos associados às células (p. ex., microrganismos fagocitados e os presentes no citoplasma das células infectadas). A imunidade humoral é mediada pelos anticorpos, sendo eficaz contra patógenos extracelulares (na circulação ou no lúmen das mucosas).
- As células T auxiliares CD4+ ajudam as células B a produzir anticorpos, ativam os macrófagos para que destruam microrganismos ingeridos e regulam todas as respostas imunológicas contra os antígenos proteicos. A função das células T CD4+ é mediada por proteínas secretadas, chamadas de citocinas. Os CTs CD8+ destroem as células que expressam antígenos no citoplasma reconhecidos como estranhos (p. ex., células infectadas por vírus ou células tumorais).
- Os anticorpos secretados pelos plasmócitos neutralizam os microrganismos, bloqueando sua infecciosidade, promovem a fagocitose e destroem os patógenos. Os anticorpos também conferem imunidade passiva aos neonatos.

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE: MECANISMOS DE LESÕES IMUNOMEDIADAS

As respostas imunológicas que normalmente são protetoras são também capazes de causar lesões teciduais. As reações imunológicas prejudiciais estão agrupadas como *hipersensibilidade*, e as doenças resultantes são chamadas de doenças de hipersensibilidade. Esse termo tem origem na ideia de que indivíduos que desenvolvem respostas imunológicas contra um antígeno são chamados de "sensibilizados" para aquele antígeno e, portanto, reações patológicas ou excessivas são manifestações de "hipersensibilidade". Normalmente, um sistema apurado de verificações e equilíbrios otimiza a erradicação de organismos infecciosos sem causar lesão grave aos tecidos do hospedeiro. Entretanto, as respostas imunológicas podem ter um controle inadequado ou ser mal direcionadas contra tecidos do hospedeiro e, nessas situações, a resposta normalmente benéfica é a causa da doença. Nesta seção, descrevemos as causas e os mecanismos gerais das doenças de hipersensibilidade e depois discutimos situações específicas nas quais o sistema imunológico é responsável pela doença.

Causas das Reações de Hipersensibilidade

Respostas imunológicas patológicas podem ser direcionadas contra diversos tipos de antígenos, podendo ser causadas pelas anormalidades listadas a seguir.

- *Autoimunidade: reações contra antígenos próprios.* Normalmente, o sistema imunológico não reage contra os antígenos do próprio indivíduo. Esse fenômeno é chamado de autotolerância, significando que todos nós "toleramos" nossos próprios antígenos. Algumas vezes, a autotolerância falha, resultando em reações contra células e tecidos do próprio indivíduo, reações que coletivamente constituem uma autoimunidade. As doenças causadas pela autoimunidade são chamadas de doenças autoimunes. Retornaremos aos mecanismos de autorolerância e autoimunidade mais adiante neste capítulo.
- *Reações contra* os *microrganismos.* Diversos tipos de reação contra os antígenos microbianos podem causar doença. Em alguns casos, a reação parece ser excessiva ou o antígeno microbiano é atipicamente persistente. Se forem produzidos anticorpos contra tais antígenos, eles podem se ligar aos antígenos microbianos, produzindo complexos imunes que se depositam nos tecidos e desencadeiam inflamação; esse é o mecanismo por trás da glomerulonefrite pós-estreptocócica (Capítulo 13). As respostas das células T contra patógenos persistentes podem originar inflamação grave, algumas vezes com formação de granulomas (Capítulo 2); essa é a causa da lesão tecidual na tuberculose e outras infecções. Raramente os anticorpos ou as células T reativas a um microrganismo apresentam reação cruzada com um tecido do hospedeiro; acredita-se que essa seja a base da doença cardíaca reumática (Capítulo 10). Algumas vezes, a resposta imunológica capaz de causar doença pode ser completamente normal, mas no processo de erradicar a infecção os tecidos do hospedeiro são danificados. Nas hepatites virais, o vírus que infecta as células do fígado não é citopático, mas é reconhecido como estranho pelo sistema imunológico. As células T citotóxicas tentam eliminar as células infectadas, e essa resposta imunológica normal danifica as células hepáticas.
- *Reações contra antígenos ambientais.* A maioria dos indivíduos saudáveis não apresenta reação forte contra substâncias normais existentes no meio ambiente (p. ex., pólen, pelo de animais ou ácaros de poeira), mas quase 20% da população é "alérgica" a essas substâncias. Esses indivíduos são geneticamente predispostos a realizar uma resposta imunológica não usual a vários antígenos não infecciosos, por outro lado inofensivos, aos quais todas as pessoas são expostas mas apenas algumas reagem contra.

Em todas essas condições, a lesão tecidual é causada pelos mesmos mecanismos que normalmente eliminam patógenos infecciosos, ou seja, anticorpos, linfócitos T efetores e outras células efetoras. O problema nessas doenças é que a resposta é desencadeada e mantida impropriamente. Como os estímulos para essas respostas imunológicas anormais são difíceis ou impossíveis de ser eliminados (p. ex., autoantígenos, patógenos persistentes ou antígenos ambientais) e o sistema imunológico tem muitas vias intrínsecas de *feedback* positivo (mecanismos de amplificação), uma vez que a resposta imunológica patológica se inicia é difícil controlá-la ou finalizá-la. Consequentemente, essas doenças de hipersensibilidade tendem a ser crônicas, quase sempre debilitantes, representando um desafio terapêutico. Já que a inflamação, tipicamente a inflamação crônica, é o principal componente da patologia dessas desordens, às vezes elas são agrupadas sob a nomenclatura *doenças inflamatórias mediadas pelo sistema imunológico.*

Tipos de Reações de Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade são tradicionalmente subdivididas em quatro tipos baseados no principal mecanismo imunológico para danos; três são variações da lesão mediada por anticorpos, enquanto a quarta é mediada por células T (Tabela 4-1). A razão para essa classificação é que o mecanismo de lesão imunológica é frequentemente uma ótima maneira de prever as manifestações clínicas e pode até mesmo ajudar a guiar o tratamento. Entretanto, essa classificação das doenças imunológicas não é perfeita, pois diversas reações imunológicas podem coexistir em uma doença.

- *A hipersensibilidade imediata* (*tipo I*), frequentemente chamada de *alergia*, resulta da ativação do subtipo T_H2 de linfócitos T auxiliares CD4+ pelos antígenos ambientais, levando à produção de anticorpos IgE, que se ligam aos mastócitos. Quando essas moléculas de IgE se ligam ao antígeno (alérgeno), os mastócitos são estimulados a liberar mediadores que afetam, por algum tempo, a permeabilidade vascular e

Tabela 4-1 Mecanismos das Reações de Hipersensibilidade

Tipo	Mecanismos Imunológicos	Lesões Histopatológicas	Desordens Prototípicas
Hipersensibilidade imediata (tipo I)	Produção de IgE → liberação imediata de aminas vasoativas e outros mediadores pelos mastócitos; recrutamento de células inflamatórias (reação tardia)	Dilatação vascular, edema, contração da musculatura lisa, produção de muco, inflamação	Anafilaxia, alergias, asma (formas atópicas)
Hipersensibilidade mediada por anticorpos (tipo II)	Produção de IgG, IgM → se ligam a antígenos na célula ou tecido-alvo → fagocitose ou lise da célula-alvo através da ativação do complemento ou receptores Fc; recrutamento de leucócitos	Fagocitose e lise celular; inflamação; em algumas doenças, ocorrem alterações funcionais sem lesão celular ou tecidual	Anemia hemolítica autoimune; síndrome de Goodpasture
Hipersensibilidade mediada por complexos imunes (tipo III)	Depósito de complexos antígeno-anticorpo → ativação do complemento → recrutamento de leucócitos por produtos do complemento e receptores Fc → liberação de enzimas e outras moléculas tóxicas	Inflamação, vasculite necrosante (necrose fibrinoide)	Lúpus eritematoso sistêmico; algumas formas de glomerulonefrite; doença do soro; reação de Arthus
Hipersensibilidade celular (tipo IV)	Ativação de linfócitos T → (1) liberação de citocinas e ativação dos macrófagos; (2) citotoxicidade celular	Infiltrados perivasculares, edema, destruição celular, formação de granuloma	Dermatite de contato; esclerose múltipla; diabetes tipo 1; rejeição de transplantes; tuberculose

IgE, IgG, IgM, imunoglobulinas E, G, M.

induzem a contração dos músculos lisos em diversos órgãos e podem estimular uma inflamação mais prolongada (a reação tardia). Essas doenças são comumente denominadas alterações alérgicas, ou atópicas.

- As *desordens de hipersensibilidade mediada por anticorpos* (*tipo ll*) são causadas por anticorpos que se ligam a tecidos ou antígenos na superfície celular, promovendo a fagocitose e a destruição das células cobertas por eles ou desencadeiam inflamação patológica nos tecidos.
- As *desordens de hipersensibilidade mediada por complexos imunes* (*tipo lII*) são causadas por anticorpos que se ligam a antígenos, formando complexos que circulam e podem se depositar nos leitos vasculares e estimular a inflamação, que tipicamente é secundária à ativação do complemento. A lesão tecidual dessas desordens é resultante da inflamação.
- As *desordens de hipersensibilidade celular* (*tipo IV*) são causadas basicamente por respostas imunológicas celulares nas quais os linfócitos T dos subtipos T_H1 e T_H17 produzem citocinas que induzem a inflamação e ativam neutrófilos e macrófagos, os quais são responsáveis pelos danos teciduais. As CTLs CD8+ também podem contribuir para o dano por matar diretamente células do hospedeiro.

Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

A hipersensibilidade imediata é uma reação tecidual que ocorre rapidamente (tipicamente em questão de minutos) após a interação do antígeno com o anticorpo IgE ligado à superfície dos mastócitos em um hospedeiro sensibilizado. A reação é iniciada pela entrada de um antígeno chamado de alérgeno porque desencadeia reações alérgicas. Muitos alérgenos são substâncias ambientais inócuas para a maioria dos indivíduos. Aparentemente, algumas pessoas herdam genes que as torna suscetíveis a alergias. Essa suscetibilidade é manifestada por uma propensão desses indivíduos para desenvolver respostas T_H2 fortes e, subsequentemente, a produzir o anticorpo IgE contra os alérgenos. A IgE é fundamental para a ativação dos mastócitos e a liberação de mediadores responsáveis pelas manifestações clínicas e patológicas da reação. A hipersensibilidade imediata pode se apresentar como uma reação local, que é simplesmente incômoda (p. ex., rinite sazonal ou doença do feno), gravemente debilitante (asma) ou culminar em uma desordem sistêmica fatal (anafilaxia).

Sequência de Eventos nas Reações de Hipersensibilidade Imediata

A maioria das reações de hipersensibilidade segue a mesma sequência de respostas celulares (Fig. 4-7):

- *Ativação de células T_H2 e produção do anticorpo IgE.* Os alérgenos podem ser introduzidos por inalação, ingestão ou injeção. As variáveis que provavelmente contribuem para respostas T_H2 fortes aos alérgenos incluem rota de entrada, dose e cronicidade da exposição ao antígeno, ausência de inflamação e imunidade natural no momento do reconhecimento do alérgeno e composição genética do hospedeiro. Não está claro se as substâncias alergênicas também têm propriedades estruturais únicas que lhes fornecem a habilidade de desencadear respostas T_H2. *A hipersensibilidade imediata é o protótipo da reação mediada por T_H2.* As células T_H2 que são induzidas secretam diversas citocinas, incluindo IL-4, IL-5 e IL-13, que são responsáveis, essencialmente, por todas as reações de hipersensibilidade imediata. A IL-4 estimula as células B específicas para o alérgeno a sofrerem mudança de classe da cadeia pesada para IgE e a secretar esse isótipo de imunoglobulina.

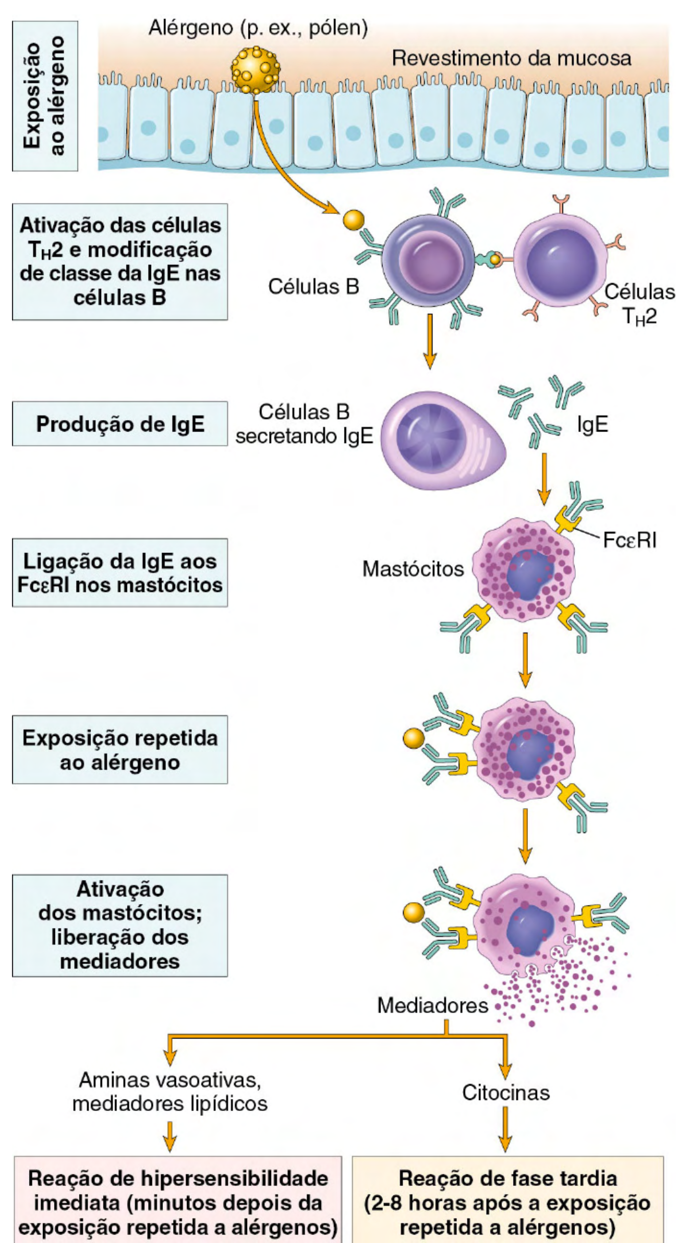


Figura 4-7 Sequência de eventos na hipersensibilidade imediata (tipo I). As reações de hipersensibilidade imediata são iniciadas pela introdução de um alérgeno que estimula as respostas T_H2 e produção de IgE. A IgE se liga aos receptores Fc (FcεRI) nos mastócitos; a exposição subsequente ao alérgeno ativa os mastócitos, que secretam os mediadores responsáveis pelas manifestações patológicas da hipersensibilidade imediata.

A IL-5 ativa os eosinófilos que são recrutados para a reação, e a IL-13 atua nas células epiteliais, estimulando a secreção de muco. As células T_H2 frequentemente são recrutadas para o local de reações alérgicas em resposta a quimiocinas que são produzidas localmente; entre essas quimiocinas está a eotaxina, a qual também recruta eosinófilos para o mesmo local.

- *Sensibilização dos mastócitos pelo anticorpo IgE*. Os mastócitos são derivados de precursores na medula óssea, amplamente distribuídos nos diversos tecidos e normalmente encontrados próximos aos vasos sanguíneos, nervos e em regiões

subepiteliais. Os mastócitos expressam um receptor de alta afinidade para a porção Fc da cadeia pesada, ε, da IgE, chamado de FcεRI. Apesar de a concentração sérica de IgE ser muito baixa (na faixa de 1-100 μg/mL), a afinidade do receptor FcεRI dos mastócitos é tão alta que está sempre ocupado por IgE. Esses mastócitos carregando IgE estão "sensibilizados" para reagir se o antígeno se ligar a moléculas de anticorpos. Os basófilos são o equivalente circulante dos mastócitos. Eles também expressam FcεRI, mas o seu papel na maioria das reações de hipersensibilidade imediata ainda não foi determinado (já que essas reações ocorrem nos tecidos e não na circulação). O terceiro tipo celular que expressa o FcεRI são os eosinófilos; essas células estão sempre presentes nas reações de hipersensibilidade imediata e também participam da defesa do hospedeiro contra infecções helmínticas mediadas por IgE, descritas adiante.

- *Ativação dos mastócitos e liberação de mediadores.* Quando os indivíduos que foram sensibilizados pela exposição a um alérgeno são expostos novamente a esse alérgeno, ele se liga a diversas moléculas de IgE nos mastócitos específicas para ele, em geral no local de entrada do patógeno ou próximo a ele. Quando essas moléculas de IgE sofrem ligação cruzada, uma série de sinais bioquímicos é desencadeada nos mastócitos. Os sinais culminam na secreção de vários mediadores dos mastócitos. Três grupos de mediadores são os mais importantes nas diversas reações de hipersensibilidade imediata (Fig. 4-8).
  - *Aminas vasoativas liberadas a partir do armazenamento em grânulos.* Os grânulos dos mastócitos contêm histamina, que é liberada segundos ou minutos após a ativação dessas células. A histamina causa vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, contração do músculo liso e elevação da secreção de muco. Outros mediadores rapidamente liberados incluem a adenosina (que causa broncoconstrição e inibe a agregação plaquetária) e fatores quimiotáticos para neutrófilos e eosinófilos. Os grãos dos mastócitos também contêm diversas proteases neutras (p. ex., triptase) que podem danificar os tecidos, gerar cininas e clivar componentes do complemento, produzindo fatores quimiotáticos e inflamatórios adicionais (p. ex., C3a) (Capítulo 2). Os grânulos também contêm proteoglicanos ácidos (heparina, sulfato de condroitina) cuja principal função parece ser o armazenamento de matriz para essas aminas.
  - *Mediadores lipídicos recém-sintetizados.* Os mastócitos sintetizam e secretam prostaglandinas e leucotrienos usando as mesmas vias dos outros leucócitos (Capítulo 2). Esses mediadores lipídicos possuem diversas ações importantes nas reações de hipersensibilidade imediata. A prostaglandina D_2 (PGD_2) é o mediador mais abundante gerado pela via da cicloxigenase nos mastócitos. Ela causa broncoespasmo intenso, assim como aumento na secreção de muco. Os leucotrienos LTC_4 e LTD_4 são os agentes vasoativos e espasmogênicos mais potentes conhecidos; em uma base molar, eles são milhares de vezes mais ativos do que a histamina no aumento da permeabilidade vascular e causando contração da musculatura lisa brônquica. O LTB_4 é altamente quimiotático para neutrófilos, eosinófilos e monócitos.
  - *Citocinas.* A ativação dos mastócitos resulta na síntese e secreção de diversas citocinas, que são importantes na reação tardia. Elas incluem o TNF e as quimiocinas que recrutam e ativam leucócitos (Capítulo 2), IL-4 e IL-5, que amplificam a reação imunológica iniciada pelas células T_H2, e IL-13, que estimula a secreção de muco pelas células epiteliais.

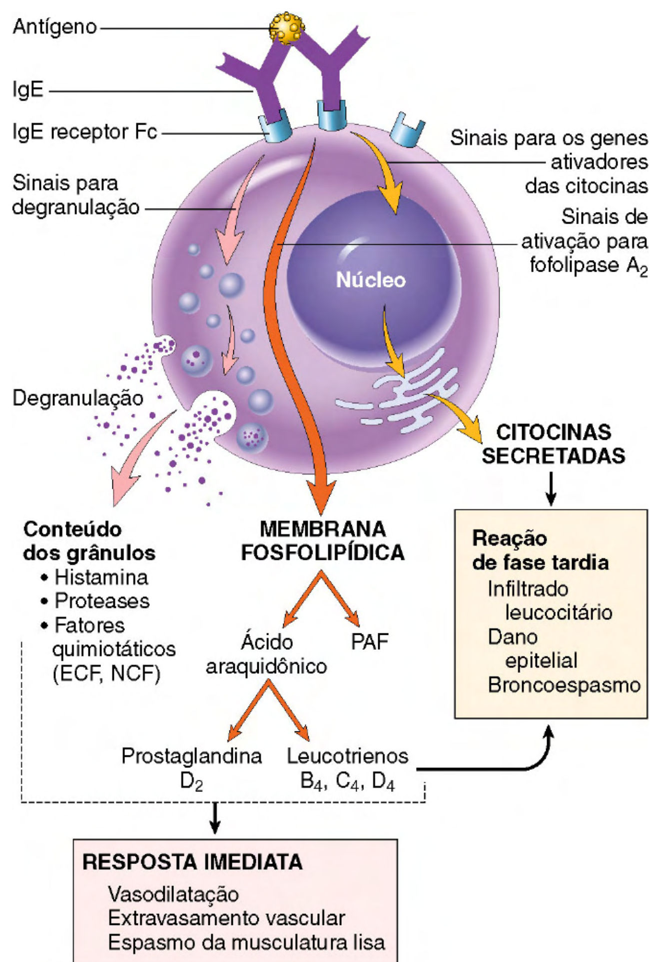


Figura 4-8 Mediadores liberados pelos mastócitos. Ao serem ativados, os mastócitos liberam diversas classes de mediadores responsáveis pelas reações imediata e tardia. ECF, fator quimiotático do eosinófilo; NCF, fator quimiotático do neutrófilo (nenhum deles foi identificado quimicamente); PAF, fator de ativação plaquetária.

Resumindo, vários compostos que atuam nos vasos sanguíneos, músculo liso e leucócitos são mediadores das reações de hipersensibilidade do tipo I (Tabela 4-2). Alguns desses compostos são liberados com rapidez dos mastócitos sensibilizados, sendo responsáveis pelas reações imediatas intensas associadas a condições como a anafilaxia sistêmica. Outros, como as citocinas, são responsáveis pela inflamação vista na reação tardia.

Frequentemente, as reações desencadeadas pela IgE apresentam duas fases bem definidas (Fig. 4-9): (1) a *resposta imediata*, caracterizada por vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e espasmos dos músculos lisos, em geral evidente 5-30 minutos após a exposição a um alérgeno, diminuindo após 60 minutos e (2) uma segunda, *reação de fase tardia*, que se inicia após 2-8 horas mais tarde, podendo durar vários dias, sendo caracterizada por inflamação e destruição tecidual, como a lesão das células epiteliais das mucosas. As células inflamatórias dominantes incluem neutrófilos, eosinófilos e linfócitos, especialmente as células T_H2. Os neutrófilos são recrutados por diversas quimiocinas; seu papel na inflamação é descrito no Capítulo 2. Os eosinófilos são recrutados pela eotaxina e outras quimiocinas liberadas pelo epitélio ativado

Tabela 4-2 Resumo da Ação dos Mediadores dos Mastócitos na Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

Ação	Mediadores
Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular	Histamina PAF Leucotrienos, C_4, D_4, E_4 Proteases neutras que ativam o complemento e as cininas Prostaglandina D_2
Espasmo do músculo liso	Leucotrienos C_4, D_4, E_4 Histamina Prostaglandinas PAF
Infiltração celular	Citocinas (p. ex., quimiocinas, TNF) Leucotrieno B_4 Fatores quimiotáticos de eosinófilos e neutrófilos (não foram definidos bioquimicamente)

PAF, fator de ativação plaquetária; TNF, fator de necrose tumoral.

pelo TNF, sendo importantes efetores na lesão tecidual da resposta tardia. Os eosinófilos produzem a proteína básica principal e a proteína catiônica eosinofílica, que são tóxicas para as células epiteliais, e LTC_4 e fator de ativação plaquetária, que promovem a inflamação. As citocinas produzidas pelas células T_H2 possuem diversas ações, já descritas aqui. Os leucócitos recrutados podem amplificar e manter a resposta inflamatória, mesmo na ausência de exposição contínua ao alérgeno. Além disso, os leucócitos inflamatórios são responsáveis pela maior parte da lesão epitelial na hipersensibilidade imediata. Como a inflamação é um componente importante de muitas doenças alérgicas, sobretudo a asma e a dermatite atópica, é comum o tratamento incluir medicamentos anti-inflamatórios, como os corticosteroides.

Manifestações Clínicas e Patológicas

Uma reação de hipersensibilidade imediata pode se apresentar como desordem sistêmica ou reação local. A natureza da reação é quase sempre determinada pela via de exposição ao alérgeno. A exposição sistêmica a antígenos proteicos (p. ex., como no veneno de abelha) ou medicamentos (p. ex., penicilina) pode resultar em anafilaxia sistêmica. Minutos após a exposição de um indivíduo sensibilizado, aparecem prurido, urticária (erupções na pele) e eritema cutâneo seguidos de dificuldade respiratória causada por broncoconstrição pulmonar e acentuada pela secreção de muco. O edema de laringe pode exacerbar o quadro, causando obstrução das vias aéreas superiores. Além disso, a musculatura de todo o trato gastrointestinal pode ser afetada, causando vômito, dor abdominal e diarreia. Sem intervenção imediata, pode haver vasodilatação sistêmica com queda da pressão arterial (choque anafilático), evoluindo para colapso respiratório e morte em questão de minutos.

As reações locais em geral ocorrem quando o antígeno é confinado a um local em particular, como a pele (contato, causando urticária), trato gastrointestinal (ingestão, causando diarreia) ou pulmões (inalação, causando broncoconstrição). As formas usuais de alergias cutâneas e à comida, febre do feno e determinadas formas de asma são exemplos de reações alérgicas localizadas. Entretanto, a ingestão ou a inalação de alérgenos pode desencadear reações sistêmicas.

A suscetibilidade às reações localizadas do tipo I possuem forte componente genético, e o termo *atopia* é utilizado para indicar uma predisposição familiar a essas reações localizadas. Os pacientes que sofrem de alergia nasobrônquica (incluindo a doença do feno e algumas formas de asma) têm histórico familiar de condições semelhantes. Estudos de ligação identificaram diversas regiões cromossômicas associadas à suscetibilidade à asma e outras doenças alérgicas. Os genes que estão envolvidos na suscetibilidade à asma e outras alterações atópicas incluem aqueles que codificam as moléculas HLA (que podem conferir responsividade imunológica a determinados alérgenos), citocinas (que podem controlar as respostas T_H2), um componente do FcεRI e ADAM33, uma metaloproteinase que pode estar envolvida na remodelação tecidual das vias aéreas.

As reações de hipersensibilidade imediata claramente não estão envolvidas somente em causar desconforto e doença. A resposta imunológica dependente das células T_H2 e da IgE — em particular, reação inflamatória de fase tardia — desempenha um papel protetor importante nas infecções parasitárias. A IgE é produzida em resposta a diversas infecções helmínticas, e

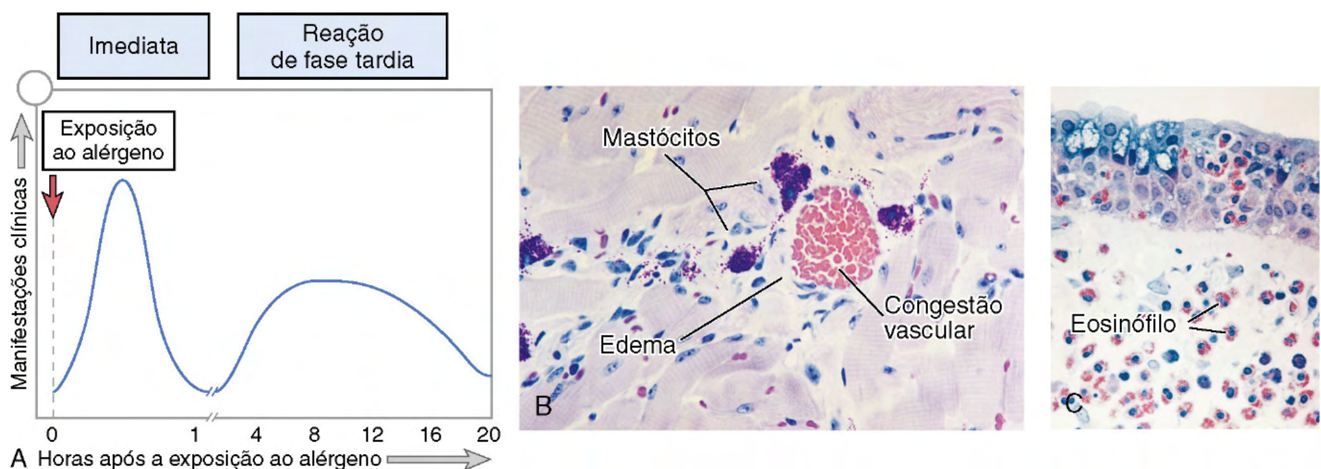


Figura 4-9 Hipersensibilidade imediata. **A**, Cinética das reações imediata e tardia. As reações imediatas vasculares e dos músculos lisos aos alérgenos se desenvolvem alguns minutos após a exposição (exposição ao alérgeno de um indivíduo previamente sensibilizado), enquanto a reação tardia se desenvolve após 2-24 horas. **B-C**, Morfologia: a reação imediata (**B**) é caracterizada por vasodilatação, congestão e edema, ao passo que a reação tardia (**C**) é caracterizada por infiltrado inflamatório rico em eosinófilos, neutrófilos e células T.

(B e C, cortesia do Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

sua função fisiológica é marcar os helmintos para que possam ser destruídos pelos eosinófilos e mastócitos. Os mastócitos também estão envolvidos na defesa contra infecções bacterianas. Os aficionados por cobras ficarão aliviados ao saber que seus mastócitos podem protegê-los do veneno de algumas cobras por meio da liberação de proteases dos grânulos que degradam as toxinas. A razão pela qual essas respostas benéficas são ativadas de modo inadequado por antígenos ambientais inócuos, desencadeando alergias, permanece um enigma.

RESUMO

Hipersensibilidade Imediata (Tipo I)

- Também chamada de reação alérgica ou alergia.
- Induzida por antígenos ambientais (alérgenos) que estimulam respostas T_H2 fortes e produção de IgE em indivíduos geneticamente suscetíveis.
- A IgE cobre os mastócitos ligando-se a receptores Fcε; nova exposição ao alérgeno leva à ligação cruzada de IgE e FcεRI, ativação dos mastócitos e liberação de mediadores.
- Os principais mediadores incluem histamina, proteases e outros componentes dos grânulos, prostaglandinas e leucotrienos, e citocinas.
- Os mediadores são responsáveis pelas reações imediatas da vascularização e músculo liso e da reação tardia (inflamação).
- As manifestações clínicas podem ser locais ou sistêmicas, variando de rinite discretamente irritante a anafilatoxia fatal.

Doença Mediada por Anticorpos (Hipersensibilidade do Tipo II)

As alterações de hipersensibilidade mediada por anticorpos (tipo II) são causada por anticorpos direcionados contra antígenos-alvo na superfície das células ou outros componentes teciduais. Os antígenos podem ser moléculas normais, intrínsecas à membrana celular ou da matriz extracelular, ou podem ser antígenos exógenos adsorvidos (p. ex., metabólito de um fármaco). Anormalidades mediadas pelos anticorpos são as causas de diversas doenças; exemplos disso estão listados na Tabela 4-3. Em todas essas desordens, o dano tecidual ou as anormalidades funcionais resultam de um número limitado de mecanismos.

Mecanismos das Doenças Mediadas por Anticorpos

Os anticorpos causam doença por marcarem as células para que sejam fagocitadas, pela ativação do sistema do complemento e por interferirem nas funções celulares normais (Fig. 4-10). Os anticorpos são capazes de ativar o complemento e de se ligar aos receptores Fc dos fagócitos.

- *Opsonização e fagocitose.* Quando células circulantes, como os eritrócitos ou as plaquetas, são cobertas (opsonizadas) por anticorpos, com ou sem a ativação do complemento, elas se tornam alvo da fagocitose dos neutrófilos e macrófagos (Fig. 4-10, A). Essas células fagocitárias expressam receptores para a porção Fc da IgG e para os produtos da degradação de C3, uma proteína do complemento, e usam esses receptores para ligar e ingerir partículas opsonizadas. As células opsonizadas costumam ser eliminadas no baço, motivo pelo

Tabela 4-3 Exemplos de Doenças Mediadas por Anticorpos (Hipersensibilidade do Tipo II)

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos das Doenças	Manifestações Clinicopatológicas
Anemia hemolítica autoimune	Proteínas da membrana dos eritrócitos (antígenos do grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Opsonização e fagocitose de eritróciros	Hemólise, anemia
Púrpura trombocitopênica autoimune	Proteínas da membrana das plaquetas (integrina GpIIb:IIIa)	Opsonização e fagocitose de plaquetas	Sangramento
Pênfigo vulgar	Proteínas nas junções intercelulares das células epidérmicas (desmogleína epidérmica)	Ativação de proteases mediada por anticorpos, destruição das adesões intercelulares	Vesículas na pele (bolhas)
Vasculite causada por ANCA	Proteínas dos grânulos dos neutrófilos, presumivelmente liberadas dos neutrófilos ativados	Desgranulação de neutrófilos e inflamação	Vasculite
Síndrome de Goodpasture	Proteína não colágena (NCI) nas membranas basais dos glomérulos renais e alvéolos pulmonares	Inflamação mediada pelo complemento e receptor Fc	Nefrite, hemorragia pulmonar
Febre reumática aguda	Antígeno da parede celular dos estreptococos; o anticorpo apresenta reação cruzada com antígeno miocárdico	Inflamação, ativação dos macrófagos	Miocardite
Miastenia grave	Receptor da acetilcolina	Anticorpo inibe a ligação da acetilcolina, deprime os receptores	Fraqueza muscular, paralisia
Doença de Graves (hipertireoidismo)	Receptor TSH	Estimulação dos receptores do TSH mediada por anticorpos	Hipertireoidismo
Diabetes resistente à insulina	Receptor da insulina	Anticorpo inibe a ligação da insulina	Hiperglicemia, cetoacidose
Anemia perniciosa	Fator intrínseco das células parietais do estômago	Neutralização do fator intrínseco, redução da absorção de vitamina B_{12}	Eritropoiese anormal, anemia

ANCA, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos; TSH, hormônio de estimulação da tireoide.

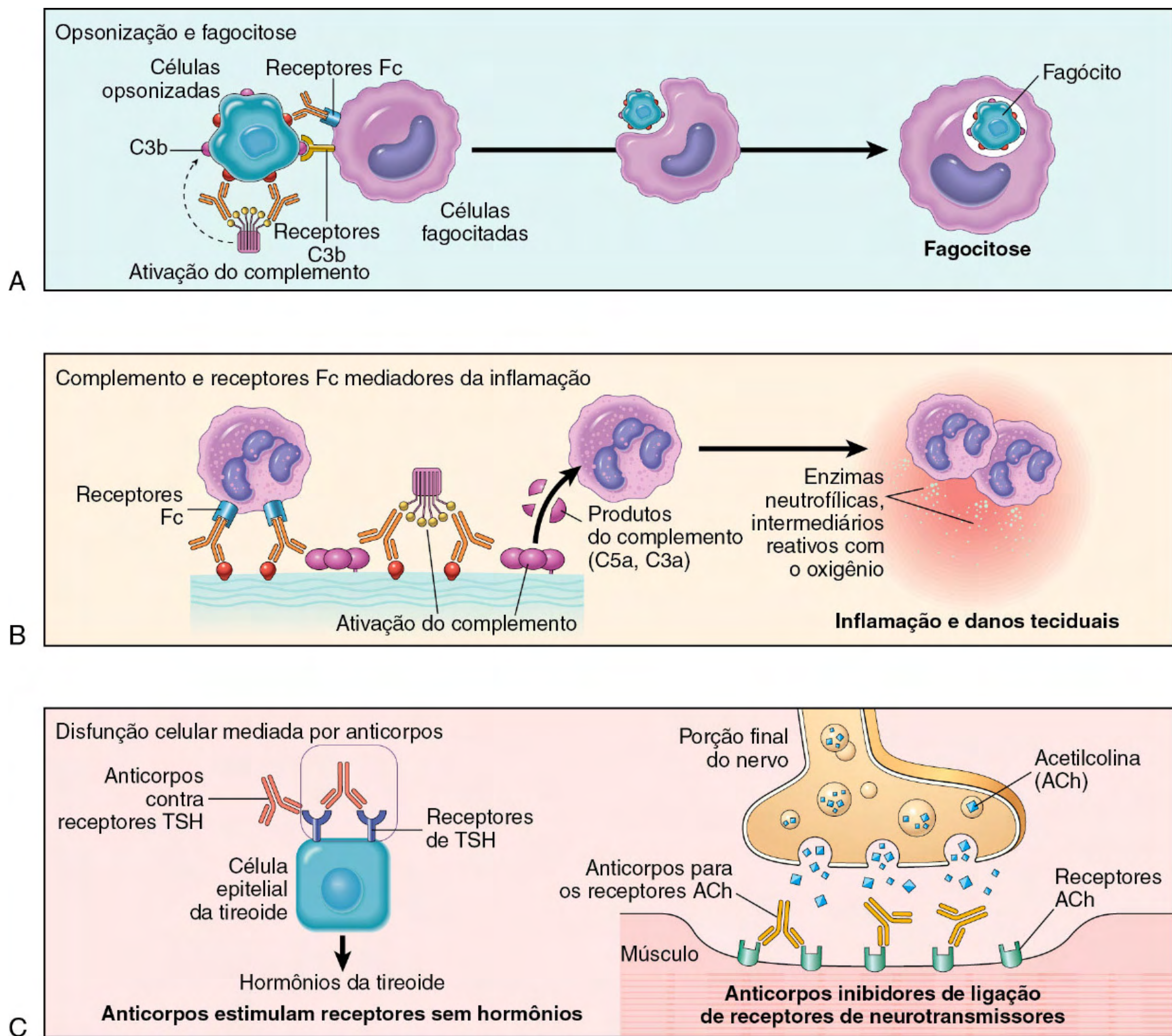


Figura 4-10 Mecanismos efetores da lesão mediada por anticorpos. **A**, Opsonização das células pelos anticorpos e componentes do complemento, e sua ingestão pelas células fagocitárias. **B**, Inflamação induzida pela ligação dos anticorpos aos receptores Fc dos leucócitos e pelos produtos da degradação do complemento. **C**, Anticorpos antirreceptores que alteram sua função normal dos anticorpos. Nesses exemplos, anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH) ativam células da tireoide na doença de Graves, e anticorpos contra os receptores de acetilcolina (ACh) alteram a transmissão neuromuscular na miastenia grave.

qual a esplenectomia é útil na trombocitopenia autoimune e na anemia hemolítica.

- *Inflamação.* Os anticorpos se ligam a antígenos celulares ou teciduais e ativam o sistema complemento pela via "clássica" (Fig. 4-10, B). Os produtos da ativação do complemento desempenham diversas funções (Fig. 2-18, Capítulo 2), uma das quais é recrutar neutrófilos e monócitos, desencadeando inflamação nos tecidos. Os leucócitos também podem ser ativados pela ligação dos receptores de Fc, que reconhecem os anticorpos ligados. Esse mecanismo de danos é exemplificado pela síndrome de Goodpasture e pelo pênfigo vulgar.
- *Disfunção celular mediada por anticorpos.* Em alguns casos, anticorpos direcionados contra receptores da superfície celular alteram ou desregulam a função celular sem causar dano ou inflamação (Fig. 4-10, C). Na miastenia grave, os anticorpos contra os receptores de acetilcolina nas placas motoras dos músculos esqueléticos inibem a transmissão neuromuscular, causando fraqueza muscular. Os anticorpos também podem estimular a função das células de modo excessivo. Na doença de Graves, os anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide estimulam as células epiteliais da tireoide para que secretem hormônios tireoidianos, causando o hipertireoidismo. Anticorpos contra hormônios e outras proteínas essenciais podem neutralizar e bloquear as ações dessas moléculas, causando alterações funcionais.

Doenças Causadas por Complexos Imunes (Hipersensibilidade do Tipo III)

Os complexos antígenos-anticorpos (imunes) formados na circulação podem se depositar nos vasos sanguíneos levando à ativação do complemento e inflamação aguda. Os antígenos nesses complexos podem ser exógenos, como as proteínas microbianas, ou endógenos, como as proteínas nucleares. A simples formação de complexos imunes não implica doença por hipersensibilidade; complexos antígeno-anticorpo podem ser formados durante diversas respostas imunológicas, sendo em geral fagocitados e destruídos. Somente quando esses complexos são produzidos em grande quantidade, persistentes, e depositados

Tabela 4-4 Exemplos de Doenças Mediadas por Complexos Imunes

Doença	Antígenos Envolvidos	Manifestações Clinicopatológicas
Lúpus eritemaroso sistêmico	Antígenos nucleares	Nefrite, lesões cutâneas, artrite, outras
Glomerulonefrite pós-estreptocócica	Antígeno(s) da parede do estreptococo; pode ser "plantado" na membrana basal dos glomérulos	Nefrite
Poliarterite nodosa	Antígeno do vírus da hepatite B em alguns casos	Vasculite sistêmica
Artrite reativa	Antígenos bacterianos (p. ex., *Yersinia*)	Artrite aguda
Doença do soro	Diversas proteínas, (p. ex., proteínas estranhas no soro como as globulinas antitimócitos de cavalo)	Artrite, vasculite, nefrite
Reação de Arthus (experimental)	Diversas proteínas estranhas	Vasculite cutânea

nos tecidos eles são patogênicos. Os complexos imunes patogênicos podem se formar na circulação e se depositar nos vasos sanguíneos ou se formar nos locais em que o antígeno se encontra (complexos imunes *in situ*). A lesão mediada pelos complexos imunes é sistêmica quando os complexos são formados na circulação e depositados em diversos órgãos ou localizados em determinados órgãos (p. ex., rins, articulações ou pele) se os complexos forem formados e depositados em locais específicos. O mecanismo da lesão tecidual é o mesmo, independentemente do padrão de distribuição; entretanto, a sequência de eventos e as condições que levam à formação de complexos imunes sistêmicos e localizados são diferentes, sendo consideradas separadamente nas descrições seguintes. As doenças por complexos imunes são as doenças imunológicas mais comuns (Tabela 4-4).

Doença Sistêmica Causada por Complexos Imunes

A patogenia da doença sistêmica causada por complexos imunes pode ser dividida em três fases: (1) formação dos complexos antígeno-anticorpo na circulação e (2) depósito dos complexos imunes em vários tecidos, iniciando (3) uma reação inflamatória nos locais de depósito fora do corpo (Fig. 4-11).

A *doença do soro aguda* é o protótipo da doença sistêmica causada por complexos imunes. Ela foi descrita pela primeira vez quando grande quantidade de soro estranho foi administrada para a imunização passiva (p. ex., no indivíduo que recebe soro de cavalo contendo anticorpo antidifteria); nos dias atuais ela ocorre raramente (p. ex., em pacientes que receberam injeção de globulina de cavalo antitimócitos para o tratamento da anemia aplástica ou rejeição a enxerto ou pacientes com picada de cobras que recebem anticorpos antiveneno produzidos em animais). Apesar de a doença do soro não ser tão comum, os estudos da sua patogenia lançam luz sobre os mecanismos das doenças humanas por complexo imune. Cerca de cinco dias após a injeção de uma proteína estranha, são produzidos anticorpos; eles reagem com o antígeno presente na circulação para formar complexos antígeno-anticorpo. Os complexos se depositam nos vasos sanguíneos do leito vascular de diversos tecidos, desencadeando uma reação inflamatória danosa subsequente.

Diversas variáveis determinam se a formação de complexos imunes leva ao seu depósito nos tecidos e ao desenvolvimento de uma doença. Talvez a mais importante dentre elas seja o tamanho dos complexos. Complexos muito grandes ou com muitas regiões Fc livres nas moléculas de IgG (tipicamente formados em excesso de anticorpos) são rapidamente removidos da circulação por macrófagos no baço e fígado, sendo, portanto, quase sempre inócuos. Os complexos mais patogênicos são formados durante o excesso de antígenos, são pequenos ou de tamanho moderado, eliminados com menos eficiência pelos macrófagos e, portanto, circulam por mais tempo. Além disso, a carga do complexo, a

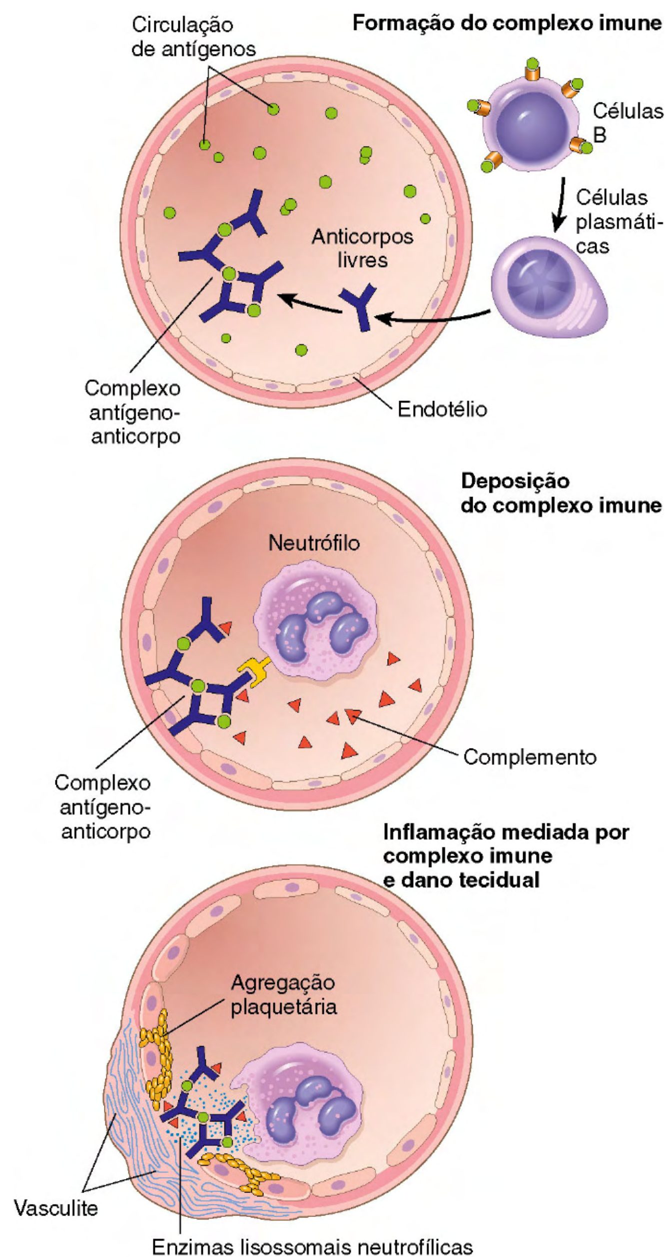


Figura 4-11 Doença causada por complexo imune. Fases sequenciais na indução de doenças mediadas pelos complexos imunes (hipersensibilidade do tipo III).

valência do antígeno, a avidez do anticorpo e as características hemodinâmicas de determinado leito vascular influenciam na tendência para desenvolver doença. Os locais de depósito favoritos são os rins, a articulação e os pequenos vasos sanguíneos em vários tecidos. O depósito nos rins e nas articulações pode ser parcialmente explicado pelas altas pressões hemodinâmicas associadas à função de filtração dos glomérulos e sinóvia. Para que os complexos saiam da circulação e se depositem na parede vascular ou em sua parte externa, também deve ocorrer um aumento na permeabilidade vascular. É provável que esse aumento seja desencadeado quando os complexos imunes se ligam aos leucócitos e mastócitos através dos receptores Fc e C3b, estimulando a liberação de mediadores que aumentam a permeabilidade vascular.

Uma vez depositados os complexos no tecido, tem início a terceira fase, *a reação inflamatória*. Durante essa fase (em torno de 10 dias após a administração do antígeno), aparecem sintomas clínicos como febre, urticária, artralgias, linfadenopatia e proteinúria. Toda vez que ocorre depósito de complexos imunes, ocorre dano tecidual característico. Esses complexos ativam o sistema do complemento, levando à liberação de fragmentos biologicamente ativos, como as anafilatoxinas (C3a e C5a), que aumentam a permeabilidade vascular e são quimiotáticas para os neutrófilos e monócitos (Capítulo 2). Os complexos também se ligam aos receptores Fcγ nos neutrófilos e mastócitos, ativando-os. A tentativa de fagocitar os complexos imunes pelos leucócitos resulta na secreção de uma variedade de substâncias inflamatórias, incluindo prostaglandinas, peptídeos vasodilatadores e substâncias quimiotáticas, assim como enzimas lisossômicas capazes de digerir a membrana basal, colágeno, elastina e cartilagem, e espécies reativas de oxigênio, que danificam os tecidos. Os complexos imunes também causam a agregação plaquetária e ativam o fator de Hagernan; essas duas reações iniciam a formação de microtrombos que contribuem para a lesão tecidual produzindo isquemia local (Fig. 4-11). A lesão patológica resultante é chamada de *vasculite,* se ocorrer nos vasos sanguíneos; *glomerulonefrite,* se ocorrer nos glomérulos renais; *artrite,* se afetar as articulações, e assim por diante.

Previsivelmente, as classes de anticorpos que induzem essas lesões são os anticorpos que fixam complemento (p. ex., IgG e IgM) e anticorpos que se ligam aos receptores Fc das células fagocitárias (IgG). Durante a fase ativa da doença, o consumo de complemento pode resultar na redução de seus níveis séricos. O papel da inflamação dependente do complemento e receptor Fc na lesão tecidual é apoiado pela observação de que a depleção experimental dos níveis séricos do complemento ou a eliminação dos receptores Fc em camundongos reduz de modo significativo a gravidade das lesões, assim como a depleção de neutrófilos.

MORFOLOGIA

A aparência morfológica da lesão causada pelos complexos imunes é dominada por **vasculite necrosante**, microtrombos e necrose isquêmica superposta, acompanhados de inflamação dos órgãos afetados. A parede necrótica do vaso sanguíneo desenvolve aparência eosinofílica borrada chamada de **necrose fibrinoide**, causada pelo depósito de proteínas (Fig. 1-13, Capítulo 1). Os complexos imunes podem se visualizados nos tecidos, em geral na parede dos vasos sanguíneos (exemplos desses depósitos no rim e no lúpus eritematoso são demostrados na Fig. 4-18, E). Durante o curso, as lesões tendem a se resolver com o tempo, sobretudo se forem causadas por uma única exposição ao antígeno (p. ex., doença do soro aguda e glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda) (Capítulo 13). Entretanto, a doença crônica causada por complexos imunes se desenvolve quando ocorre exposição persistente ou repetida a um antígeno. Isso acontece em algumas doenças humanas, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Com mais frequência, mesmo que as alterações morfológicas e outras manifestações indiquem fortemente a presença de doença mediada por complexos imunes, o antígeno desencadeador é desconhecido.

Doença Local Mediada por Complexos Imunes

Um modelo de doença do complexo imune local é a *reação de Arthus,* na qual aparece uma área de necrose tecidual causada por vasculite aguda mediada por complexos imunes. A reação é produzida de forma experimental injetando-se um antígeno na pele de um animal previamente imunizado (p. ex., anticorpos pré-formados contra o antígeno já estão presentes na circulação). Devido ao excesso inicial de anticorpos, complexos imunes são formados à medida que o antígeno se difunde através da parede vascular; eles se precipitam no local da reação, desencadeando a mesma reação inflamatória e aparência histológica da doença sistêmica mediada por complexos imunes. As lesões de Arthus evolvem no decorrer de algumas horas, atingindo seu pico 4-10 horas após a injeção, quando o local da injeção desenvolve edema visível com hemorragia grave, às vezes seguida por ulceração.

RESUMO

Patogenia das Doenças Causadas por Anticorpos e Complexos Imunes

- Anticorpos podem revestir (opsonizar) as células, com ou sem proteínas do complemento e marcar essas células para fagocitose pelos macrófagos, que expressam receptores para as regiões Fc das moléculas de IgG e para as proteínas do complemento. O resultado é a depleção das células opsonizadas.
- Os anticorpos e imunocomplexos podem se depositar em tecidos ou vasos sanguíneos e desencadear uma reação inflamatória aguda pela ativação do complemento, com libertação de produtos de degradação, ou acoplando os receptores Fc de leucócitos. A reação inflamatória provoca a lesão tecidual.
- Os anticorpos podem se ligar aos receptores de superfície celular ou moléculas essenciais e causar distúrbios funcionais (ou inibição ou ativação não regulada), sem lesão celular.

Hipersensibilidade Mediada pelas Células T (Tipo IV)

Diversas alterações autoimunes, assim como reações patológicas aos químicos ambientais e microrganismos persistentes, são agora conhecidas como sendo causadas por células T (Tabela 4-5). A ocorrência e o significado da lesão tecidual mediada pelos linfócitos T

Tabela 4-5 Doenças Mediadas por Células T*

Doença	Especificidade das Células T Patogênicas	Principais Mecanismos dos Danos Teciduais	Manifestações Clinicopatológicas
Artrite reumatoide	Colágeno?: proteínas autocitrulinadas?	Inflamação mediada por citocinas das células T_H1 (e T_H17?); papel do anticorpo e imunocomplexos	Artrite crônica com inflamação, destruição da cartilagem articular e osso
Esclerose múltipla	Antígenos proteicos na mielina (p. ex., proteína básica da mielina)	Inflamação mediada por citocinas de T_H1 e T_H17, destruição da mielina por macrófagos ativados	Desmielinização no SNC com inflamação perivascular; paralisia, lesões oculares
Diabetes melito tipo 1	Antígenos das células β das ilhotas pancreáticas (insulina, descarcoxilase do ácido glutâmico, outros)	Inflamação mediada por células T, destruição das ilhotas pelos CTLs	Insulite (inflamação crônica das ilhotas), destruição das células β; diabetes
Tireoidite de Hashimoto	Tiroglobulina, outras proteínas da tireoide	Inflamação, morte mediada por CTL das células do epitélio da tireoide	Hipotireoidismo
Doença inflamatória do intestino (doença de Crohn)	Enterobactérias; antígenos próprios	Inflamação mediada principalmente por citocinas da T_H17	Inflamação intestinal crônica, ulceração, obstrução
Miocardite autoimune	Proteínas de cadeias pesadas da miosina	Morte das células do miocárdio mediada por citocinas de T_H1	Miocardiopatia
Dermatite de contato	Várias substâncias químicas ambientais (p. ex., uruxiol a partir do envenenamento por veneno de carvalho ou hera)	Inflamação mediada por citocinas de T_H1 (e T_H17)	Necrose epidermal, inflamação dérmica com *rash* cutâneo e bolhas

*Exemplos de doenças humanas mediadas por células T estão listadas. Em muitos casos, a especificidade das células T e os mecanismos do dano tecidual vão inferir na base da similaridade com experimentos em modelos animais dessas doenças.
CTL, linfócitos T citotóxicos; SNC, sistema nervoso central.

têm sido cada vez mais reconhecidos conforme vêm sendo melhorados os métodos para detectar e purificar células T da circulação dos pacientes e das lesões. Esse grupo de doenças tem despertado muito interesse em função das novas terapias biológicas, desenvolvidas de forma racional, para tratar doenças inflamatórias mediadas pelo sistema imunológico cujo alvo são as reações anormais das células T. Dois tipos de reações das células T são capazes de causar lesão tecidual e doença: (1) inflamação mediada por citocinas, na qual as citocinas são produzidas principalmente por células T CD4+; e (2) citotoxicidade celular direta mediada pelas células T CD8+ (Fig. 4-12). Na inflamação, exemplificada pela reação de hipersensibilidade retardada (DHT), as células CD4+ dos subtipos T_H1 e T_H17 secretam citocinas, que recrutam e ativam outras células, especialmente macrófagos, e são as maiores efetoras da doença. Na citotoxicidade celular, células T CD8+ são responsáveis pelo dano tecidual.

Reações Inflamatórias Induzidas pelas Células T CD4+

A sequência de eventos nas relações inflamatórias mediadas por células T começa com a primeira exposição ao antígeno e é essencialmente a mesma que as reações de imunidade mediada por células (Fig. 4-4). Os linfócitos virgens T CD4+ reconhecem antígenos peptídicos de proteínas próprias ou microbianas, em associação com moléculas de MHC de classe 11 na superfície das DCs (ou macrófagos) que tenham processado os antígenos. Se as DCs produzirem IL-12, as células T virgens diferenciam-se em células efetoras do tipo T_H1. A citocina IFN-γ, produzida pelas células NK e pelas próprias células T_H1, promovem ainda mais a diferenciação das T_H1, proporcionando um circuito de *feedback* positivo poderoso. Se as APCs produzem IL-1, IL-6 ou IL-23 em vez de IL-12, as células CD4+ se desenvolvem em T_H17 efetoras. Em exposição subsequente ao antígeno, as células efetoras anteriormente geradas são recrutadas para o local de exposição ao antígeno e ativadas pelo antígeno apresentado pelas APCs locais. As células T_H1 secretam IFN-γ, que é a mais potente citocina ativadora de macrófago conhecida. Os macrófagos ativados têm aumento da atividade fagocítica e microbicida. Os macrófagos ativados também expressam mais moléculas de MHC de classe II e costimulatores, levando ao aumento da capacidade de apresentação do antígeno, e as células secretam mais IL-2, assim estimulando mais respostas T_H1. Após a ativação por antígenos, as células T_H17 efetoras secretam IL-17 e várias outras citocinas, que promovem o recrutamento de neutrófilos (e monócitos) e, assim, induzem a inflamação. Como as citocinas produzidas pelas células T melhoram o recrutamento e ativação de leucócitos, essas reações inflamatórias tornam-se crônicas, a menos que o agente agressor seja eliminado ou o ciclo seja interrompido terapeuticamente. Na verdade, a inflamação ocorre como resposta precoce para os microrganismos e células mortas (Capítulo 2), mas é fortemente aumentada e prolongada quando as células T estão envolvidas.

A hipersensibilidade do tipo retardada (DTH), descrita a seguir, é um modelo ilustrativo da inflamação mediada por células T e dano tecidual. As mesmas reações são a base subjacente para várias doenças. A *dermatite de contato* é um exemplo da lesão tecidual resultante da inflamação mediada por células T. É provocada por contato com pentadecilcatecol (também conhecido como uruxiol, o componente ativo de hera venenosa e carvalho venenoso, que provavelmente se torna antigênico por ligação a uma proteína do hospedeiro). Em reexposição de uma pessoa anteriormente exposta às plantas, sensibiliza células T_H1 CD4+ que se acumulam na derme e migram para o antígeno dentro da epiderme. Aí elas liberam citocinas que danificam os queratinócitos, causando a separação dessas células, e formam uma vesícula intraepidérmica, e a inflamação é manifestada como dermatite vesicular. Há muito tempo se pensou que várias *doenças sistêmicas*, como diabetes tipo 1 e esclerose múltipla, fossem causadas por reações de T_H1 e T_H17 contra antígenos próprios, e a doença de Crohn pode ser causada por reações incontroladas que envolvem as mesmas células T, mas direcionadas contra as bactérias intestinais. A inflamação mediada por células T também desempenha um papel na rejeição de transplantes, descrita mais adiante neste capítulo.

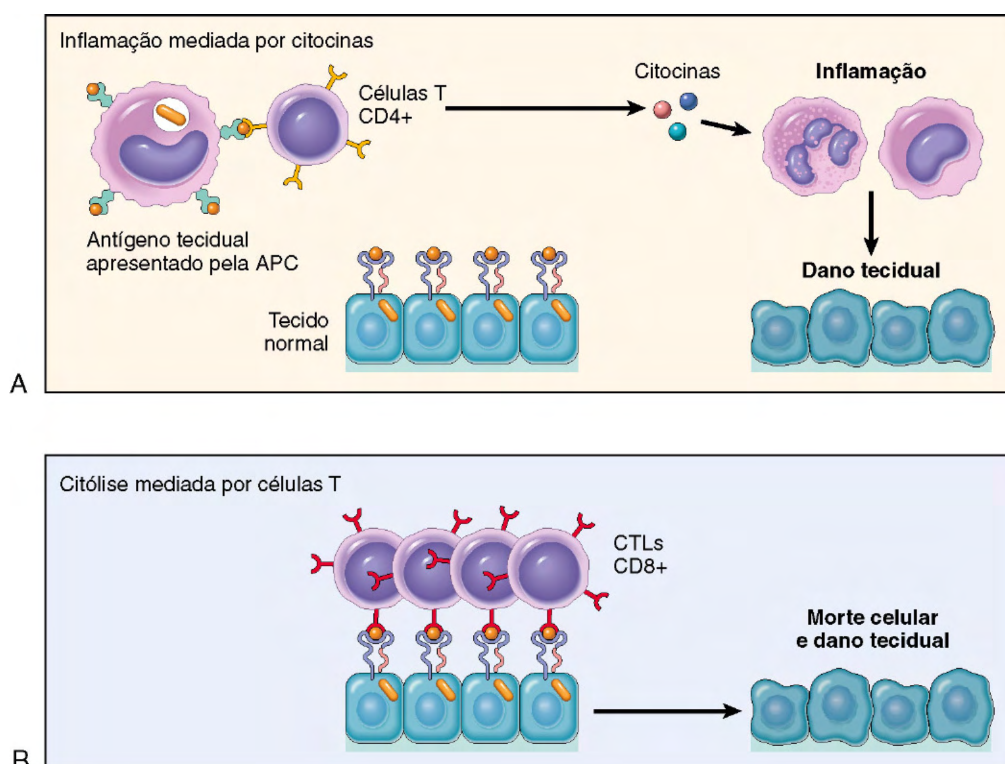


Figura 4-12 Mecanismos das reações de hipersensibilidade mediadas pelas células T (tipo IV). **A**, Nas reações de hipersensibilidade retardada, as células T CD4+ (e, algumas vezes, as células CD8+) respondem aos antígenos presentes nos tecidos por meio da secreção de citocinas que estimulam a inflamação e ativam as células fagocitárias, levando à lesão tecidual. **B**, Em algumas doenças, as CTLs CD8+ destroem as células do tecido diretamente. APC, célula apresentadora de antígenos. CTLs, linfócitos T citotóxicos.

Hipersensibilidade do Tipo Retardado

A DTH é uma reação mediada por células T que se desenvolve em resposta a um desafio de um antígeno em indivíduo previamente sensibilizado. Em contraste com a hipersensibilidade imediata, a reação de DTH é adiada durante 12-48 horas, que é o tempo que leva para que as células T efetoras sejam recrutadas para o local de desafio do antígeno e ativadas pelas citocinas secretadas. O clássico exemplo da DTH é a reação à tuberculina, desencadeada pelo desafio com a proteína extraída do *M. tuberculosis* (tuberculina) em indivíduo sensibilizado com o bacilo da tuberculose. Cerca de 8-12 horas após a injeção intracutânea de tuberculina, aparece uma área local de eritema e endurecimento, atingindo um pico (tipicamente de 1-2 cm de diâmetro) em 24-72 horas e explicando a designação "retardado". No exame histológico, a reação de HR é caracterizada pelo acúmulo perivascular (*cuffing*) de células T auxiliares CD4+ e macrófagos (Fig. 4-13). A secreção local de citocinas por essas células inflamatórias mononucleares leva a um aumento da permeabilidade microvascular, causando edema dérmico e depósito de fibrina; esta última é a maior responsável pela induração de tecido nessas respostas. O teste de tuberculina é usado para identificar indivíduos com exposição prévia à tuberculose que, por isso, possuem células T de memória na circulação específicas para as proteínas microbianas. Notavelmente, a imunossupressão ou a perda de células T CD4+ (p. ex., resultado da infecção pelo HIV) pode levar a uma resposta negativa para tuberculina, mesmo na presença de infecção severa.

As reações prolongadas da DTH contra microrganismos persistentes ou outros estímulos podem resultar em uma reação com padrão morfológico especial chamada *inflamação granulomatosa*. O infiltrado inicial perivascular de celulas T CD4+ é progressivamente substituído por macrófagos ao longo de um período de 2-3 semanas. Esses macrófagos acumulados tipicamente apresentam evidências morfológicas de ativação, isto é, eles se tornam grandes, lisos e eosinofílicos, e são chamados de células epitelioides. As celulas epitelioides ocasionalmente misturam-se sob influência das citocinas (p. ex., INF-γ) para formar as células gigantes multinucleadas. Um agregado microscópico de células epitelioides, tipicamente rodeado por um colar de linfócitos, é chamado de granuloma (Fig. 4-14, A). O processo é essencialmente a forma crônica da inflamação mediada por T_H1 e ativação de macrófagos (Fig. 4-14, B). Granulomas mais velhos desenvolvem um envoltório capsular de fibroblastos e tecido conjuntivo. O reconhecimento de um granuloma é um importante diagnóstico por causa do número limitado de condições que podem causá-lo (Capítulo 2).

Citotoxicidade Mediada pelas Células T

Nessa forma de dano tecidual mediado por célula T, as CTs CD8+ destroem células marcadas carregando antígenos. Como discutido anteriormente, as moléculas de MHC da classe I se ligam a antígenos peptídicos intracelulares e os apresentam aos linfócitos T CD8+, estimulando a diferenciação dessas células T em células efetoras chamadas CTs. As CTs desempenham um papel muito importante na resistência a infecções virais e a alguns tumores. O principal mecanismo de destruição pelas CTLs é dependente do sistema perforina-granzima. A perforina e as granzimas são armazenadas nos grânulos nas células CTS e rapidamente liberadas quando as CTLs se ligam aos seus

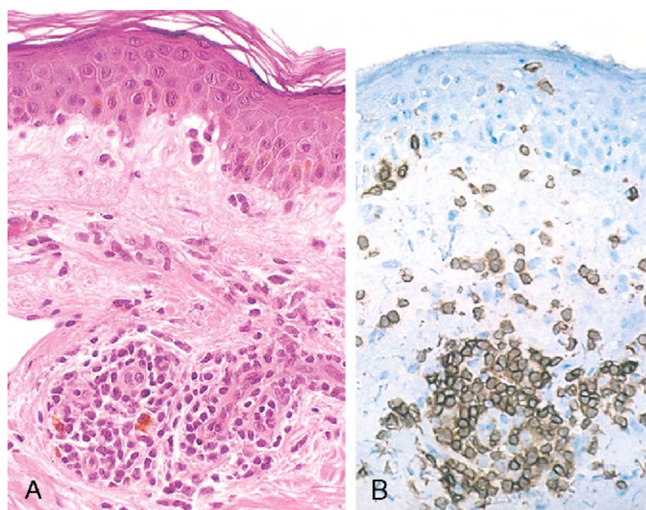


Figura 4-13 Reação de hipersensibilidade retardada na pele. **A,** Acúmulo perivascular de células inflamatórias (linfócitos e macrófagos) associado a edema da derme e depósito de fibrina. **B,** A coloração com imunoperoxidase revela um infiltrado celular predominantemente perivascular positivo para anticorpos anti-CD4.

(B, Cortesia do Dr. Louis Picker, Department of Pathology, Oregon Health Sciences University, Portland, Oregon.)

alvos (células com as moléculas I MHC apropriadas ligadas a peptídeo). A perforina se liga à membrana plasmática das células-alvo e promove a entrada de granzimas, proteases que clivam especificamente as caspases celulares, ativando-as. Essas enzimas induzem a morte por apoptose das células-alvo (Capítulo 1). As CTLs desempenham um papel importante na rejeição de transplantes de órgãos sólidos e podem contribuir para muitas doenças imunológicas, como o diabetes do tipo 1 (no qual as células β das ilhotas pancreáticas são destruídas por uma reação autoimune das células T). As células T CD8+ também podem secretar INF-γ e contribuir para a inflamação mediada por citocinas, mas menos do que as células CD4+.

RESUMO

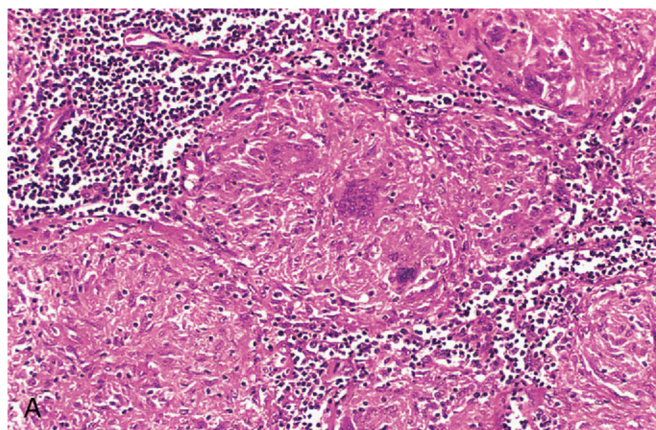
Mecanismo das Reações de Hipersensibilidade Mediada pela Célula T

- Inflamação mediada por citocinas: as células T CD4+ são ativadas pela exposição a um antígeno proteico, diferenciando-se em células efetoras T_H1 e T_H17. Exposições subsequentes ao antígeno resultam na secreção de citocinas. O INF-γ ativa os macrófagos a produzirem substâncias que causam dano tecidual e promovem fibrose, e IL-17 e outras citocinas recrutam leucócitos, assim promovendo a inflamação.
- Citotoxicidade mediada pela célula T: os linfócitos T citotóxicos CD8+ específicos para um antígeno reconhecem células que o expressam, destruindo-as. As células T CD8+ também secretam IFN-γ.

Com os mecanismos básicos das reações imunológicas patológicas como fundamento, agora prosseguiremos com a consideração de duas categorias de reações que são de grande importância clínica: a autoimunidade e a rejeição a transplantes.

DOENÇAS AUTOIMUNES

A reação imunológica aos antígenos próprios (autoimunidade) é a causa subjacente de muitas doenças humanas. As doenças autoimunes frequentemente são estimadas afetando 2-5% da população dos países em desenvolvimento e parecem aumentar sua incidência. As evidências de que as doenças listadas são realmente causadas por reações autoimunes são mais convincentes para algumas delas do que para as outras. Assim, em muitas



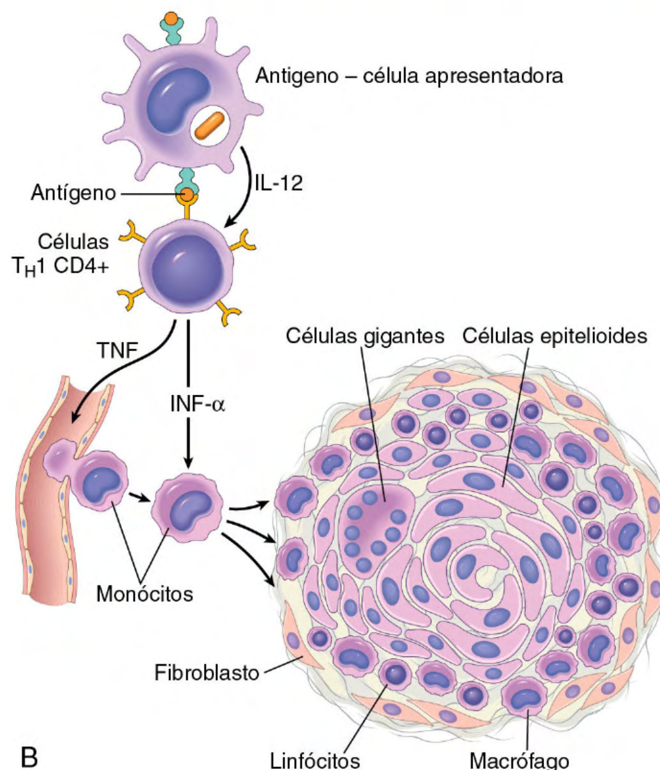


Figura 4-14 Inflamação granulomatosa. **A**, Seção de um linfonodo mostrando diversos granulomas, cada qual composto de um agregado de células epitelioides cercado por linfócitos. O granuloma no centro apresenta muitas células gigantes multinucleadas. **B**, Eventos que originam a formação de granulomas nas reações de hipersensibilidade do tipo IV. Repare no papel desempenhado pelas citocinas derivadas das células T.

(A, Cortesia do Dr. Trace Worrell, Departament of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Tabela 4-6 Doenças Autoimunes

Órgão-específicas	Sistêmicas
Doenças Mediadas por Anticorpos	
Anemia hemolítica autoimune	Lúpus eritematoso sistêmico
Trompocitopenia autoimune	
Gastrite atrófica autoimune da anemia perniciosa	
Miastenia grave	
Doença de Grave	
Síndrome de Goodpasture	
Doenças Mediadas por Células T*	
Diabetes melito tipo 1	Artrite reumatoide
Esclerose múltipla	Esclerose sistêmica (escleroderma)
Tireoidite de Hashimoto	Síndrome de Sjögren
Doença de Crohn	
Doenças Postuladas como de Origem Autoimune†	
Cirrose biliar primária	Poliarterite nodosa
Hepatite autoimune (crônica ativa)	Miopatias inflamatórias

*Uma atuação das células T vem sendo demostrada nessas alterações, mas os anticorpos também podem estar envolvidos nesses danos teciduais.
†Suspeita-se de uma base autoimune para essas desordens, mas as evidências que as sustentam não são fortes.

dessas doenças, múltiplos autoanticorpos de alta afinidade vêm sendo identificados e, em alguns casos, esses anticorpos são conhecidos por causar anormalidades patológicas (Tabela 4-6). Semelhantemente, com o crescimento da tecnologia, existe o aumento das evidências da ativação de células T reativas contra o próprio hospedeiro em alguma dessas doenças. Em adição a isso, modelos experimentais vêm se provando muito informativos, promovendo suporte a evidências circunstanciais na etiologia da autoimunidade.

Presume-se que as doenças autoimunes variam desde aquelas em que as respostas imunológicas são direcionadas contra determinado órgão ou tipo celular, resultando em dano tecidual localizado, a doenças que envolvem diversos sistemas, caracterizadas por lesões em diversos órgãos e associadas a múltiplos autoanticorpos ou reações mediadas por células T contra diversos antígenos do hospedeiro. Em muitas doenças sistêmicas que são causadas por complexos imunes e autoanticorpos, as lesões afetam principalmente o tecido conjuntivo e os vasos sanguíneos dos diversos órgãos envolvidos. Portanto, essas doenças são frequentemente referidas como desordens do "colágeno vascular" ou do "tecido conjuntivo", mesmo quando as reações imunológicas não são especificamente direcionadas contra constituintes do tecido conjuntivo ou vasos sanguíneos.

Pessoas normais não são responsivas (tolerantes) aos seus antígenos próprios (*self*) e a auto-imunidade resulta de uma falha na tolerância própria. Entretanto, entender a patogenia da autoimunidade requer familiaridade com os mecanismos da tolerância imunológica normal.

Tolerância Imunológica

A tolerância imunológica é a ausência de resposta a um antígeno induzida pela exposição de linfócitos específicos àquele antígeno. A autotolerância se refere a uma ausência de resposta aos antígenos próprios. Bilhões de receptores de antígenos são randomicamente gerados nos linfócitos T e B em desenvolvimento, não surpreendendo o fato de que durante esse processo sejam produzidos receptores que podem reconhecer antígenos próprios. Já que parte desses antígenos não pode se esconder do sistema imunológico, deve haver maneiras de eliminá-los ou controlá-Ios. Diversos mecanismos atuam em conjunto para selecionar contra a autorreatividade, prevenindo assim reações imunológicas contra os antígenos do hospedeiro. Esses mecanismos são divididos em dois grupos: tolerância central e tolerância periférica (Fig. 4-15).

Tolerância central. O principal mecanismo da tolerância central é a indução à delação de antígenos (morte) de linfócitos T e B autorreativos durante o seu amadurecimento nos órgãos linfoides centrais (geradores) (p. ex., no timo, no caso das células T, e na medula óssea, no caso das células B). No timo, muitos antígenos proteicos autólogos (do próprio indivíduo) são processados e apresentados por APCs do timo associados a moléculas MHC do próprio indivíduo. Qualquer célula T em desenvolvimento que expresse um receptor para antígenos próprios é negativamente selecionada (excluída pela apoptose), e as células T periféricas que permanecem são, consequentemente, livres de células autorreativas (Fig. 4-15). Um avanço recente e excitante foi a identificação de fatores de transcrição implicados na indução da expressão de antígenos de tecidos aparentemente periféricos no timo. Um desses fatores é chamado de regulador autoimune (AIRE); mutações no gene *AIRE* são responsáveis por uma síndrome poliendócrina autoimune na qual células T específicas para diversos autoantígenos iludem a seleção negativa (provavelmente porque esses antígenos não são expressos no timo) e atacam os tecidos expressando antígenos próprios. Algumas células T que encontram autoantígenos no timo não são destruídas, mas se diferenciam em células T reguladoras, como descrito adiante.

As células B imaturas que reconhecem autoantígenos com grande afinidade na medula óssea também podem morrer por apoptose. Algumas células B autorreativas podem escapar da eliminação, mas passam por um segundo rearranjo dos genes do receptor de antígenos, expressando novos receptores que não são mais autorreativos (um processo denominado "edição do receptor").

Infelizmente, o processo de eliminação de linfócitos T autorreativos não é perfeito. Diversos autoantígenos podem estar ausentes do timo e, em consequência, células T com receptores para esses antígenos escapam para a periferia. Existe um "erro" semelhante com as células B também; portanto, células B que possuem receptores para uma variedade de autoantígenos, incluindo tiroglobulina, colágeno e DNA, podem ser encontradas em indivíduos saudáveis.

Tolerância periférica. As células T autorreativas que escapam da seleção negativa no timo têm o potencial para causar lesão, a não ser que sejam eliminadas ou eficazmente controladas. Diversos mecanismos nos tecidos periféricos que silenciam potencialmente essas células T reativas têm sido identificados (Fig. 4-15):

- *Anergia*: Esse termo refere-se à desativação funcional (em vez da morte) dos linfócitos induzida pelo encontro com antígenos em determinadas condições. Como descrito anteriormente, a ativação das células T requer dois sinais: reconhecimento de um antígeno peptídico associado a moléculas MHC próprias nas APCs e o estabelecimento de segundos sinais coestimuladores (p. ex., através das moléculas B7) fornecidos pelas APCs. Se os segundos sinais coestimuladores não forem fornecidos ou se um receptor inibitório na célula T (e não o receptor coestimulador) for ligado quando

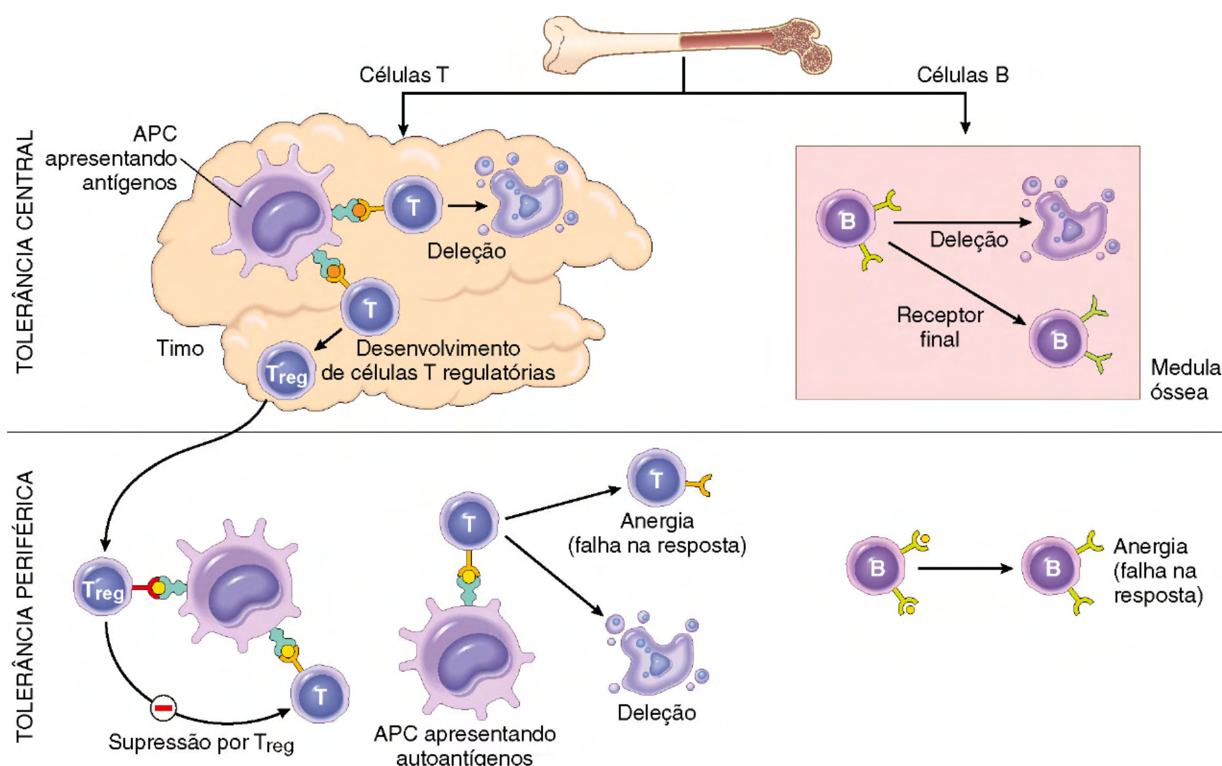


Figura 4-15 Autotolerância**.** Os principais mecanismos da autotolerância central e periférica das células T e B.

a célula encontra autoantígenos, a célula T se torna anérgica, sendo incapaz de responder ao antígeno (Fig. 4-15). Como as moléculas coestimuladoras não apresentam expressão forte na maioria dos tecidos normais, o encontro entre células T autorreativas e autoantígenos nos tecidos pode torná-las anérgicas. As células B também podem se tornar anérgicas se encontrarem o antígeno na ausência de células T auxiliares específicas.

- *Supressão pelas células T reguladoras*: A resposta dos linfócitos T a autoantígenos pode ser suprimida pelas células T reguladoras. As populações de células T reguladoras mais definidas expressam CD25, uma das cadeias do receptor para a IL-2, e requerem IL-2 para a sua geração e sobrevivência. Essas células também expressam um fator de transcrição único, chamado de FoxP3. Essa proteína é necessária para o desenvolvimento de células reguladoras, e mutações no gene FoxP3 são responsáveis por uma doença autoimune sistêmica chamada de IPEX (síndrome de desregulação imune ligada ao X, poliendocrinopatia e enteropatia), associada a uma deficiência das células T reguladoras. Diversos mecanismos pelos quais as células reguladoras controlam a resposta imunológica estão relacionados à secreção, por essas células, de citocinas imunossupressoras (p. ex., IL-l0 e fator β de crescimento transformado [TGF-β]), que diminuem várias repostas das células T, e bloqueio competitivo das moléculas B7 nas ACPs.
- *Morte celular induzida pela ativação*: Outro mecanismo de tolerância periférica envolve a apoptose dos linfócitos maduros resultante do reconhecimento do antígeno. Um mecanismo de apoptose é a morte do receptor Fas (um membro da família de receptores TNF) que foi unido a seu ligante expresso na mesma célula. A mesma via é importante para a eliminação das células B autorreativas pelo ligante Fas expresso nas células T auxiliares. A importância dessa via de autotolerância é ilustrada pela descoberta de que mutações no gene *FAS* são responsáveis por uma doença autoimune denominada síndrome linfoproliferativa autoimune, caracterizada por linfadenopatia e diversos anticorpos, incluindo anticorpos anti-DNA. Defeitos no Fas e Fas ligante também causam doenças autoimunes semelhantes em camundongos. A via mitocondrial da apoptose, que não depende da morte de receptores, pode também estar envolvida na eliminação de linfócitos reativos contra o hospedeiro.

Mecanismos da Autoimunidade

Após resumirmos os principais mecanismos de autotolerância, podemos perguntar como esses mecanismos podem ser desregulados a ponto de darem origem à autoimunidade patológica. Infelizmente, não há respostas simples para essa pergunta e ainda não entendemos as causas básicas da maioria das doenças autoimunes. Como descrito anteriormente, certas mutações podem comprometer uma ou outra via de autotolerância, causando autoimunidade patológica. Estudos dessas mutações que afetam um único gene são extremamente valiosas e ajudam a estabelecer o significado biológico de diversas vias de autotolerância. Essas doenças causadas por tais mutações são raras, e a maioria das doenças autoimunes não pode ser explicada por defeitos em um único gene.

Acredita-se que *a ruptura da autotolerância e o desenvolvimento de autoimunidade resultam de uma combinação de genes suscetíveis herdados, que influenciam a tolerância dos linfócitos e fatores ambientais, como infecção ou danos teciduais, que alteram a apresentação de antígenos próprios* (Fig. 4-16).

Fatores Genéticos na Autoimunidade

Há várias evidências de que genes de suscetibilidade desempenham um papel importante no desenvolvimento das doenças autoimunes.

- As doenças autoimunes tendem a afetar famílias, havendo maior incidência da mesma doença em gêmeos monozigóticos do que em gêmeos dizigóticos.
- Diversas doenças autoimunes estão ligadas ao lócus HLA, sobretudo aos alelos da classe II (HLA-DR, HLA-DQ). A frequência de uma doença em um indivíduo com determinado alelo HLA em particular em comparação com indivíduos que não herdaram aquele alelo é chamada de *razão de chances* ou *risco relativo* (Tabela 4-7). O risco relativo varia de 3-4, para a artrite reumatoide e HLA-DR4, a 100 ou mais para a espondilite anquilosante e HLA-B27. Entretanto, não está claro como os genes da molécula de MHC influenciam o desenvolvimento da autoimunidade, sobretudo porque as moléculas MHC não distinguem entre antígenos peptídicos próprios e estranhos. Também devemos assinalar que a maioria dos indivíduos com um alelo MHC relacionado à suscetibilidade nunca desenvolve qualquer doença e, por outro lado, indivíduos sem genes MHC relevantes podem desenvolver doença autoimune. Portanto, a expressão de determinado gene MHC é apenas uma variável que pode contribuir para a autoimunidade.
- Análises de ligação de todo o genoma e estudos de ligação em familiares estão revelando muitos polimorfimos genéticos associados a diversas doenças autoimunes. Alguns desses polimorfimos estão associados a diversas doenças, sugerindo que os genes envolvidos influenciam mecanismos gerais de autotolerância e regulação imunológica. Outros são específicos para determinadas doenças e podem influenciar a sensibilidade de órgãos-alvo ou a apresentação de antígenos próprios particulares. Existe grande interesse em elucidar como esses genes contribuem para a autoimunidade, e muitas hipóteses plausíveis têm sido propostas (Tabela 4-8), mas o papel real desses genes no desenvolvimento de doenças autoimunes específicas não está estabelecido.

Papel das Infecções e Lesão Tecidual

Uma variedade de microrganismos, incluindo bactérias, micoplasmas e vírus, vem sendo responsabilizada como desencadeantes do processo de autoimunidade. Os microrganismos podem induzir reações autoimunes por meio de vários mecanismos:

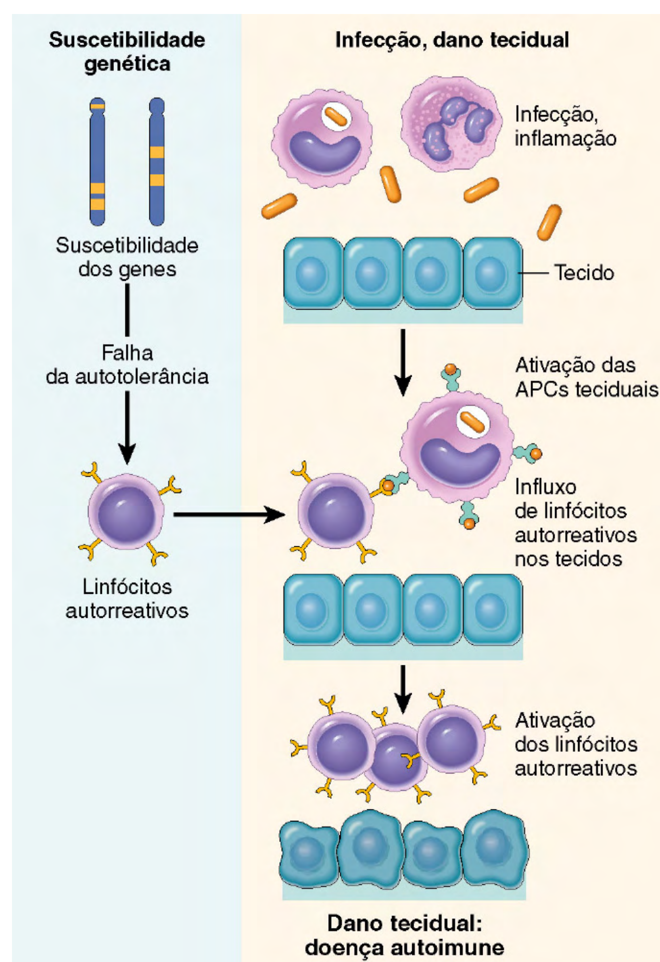


Figura 4-16 Patogenia da autoimunidade. A autoimunidade surge da herança de genes de suscetibilidade, que podem interferir na autotolerância, em associação com fatores desencadeadores ambientais (inflamação, outros estímulos inflamatórios) que alteram a apresentação de antígenos próprios, promovendo a entrada de linfócitos no sistema e aumentando a ativação de linfócitos autorreativos.

- *Vírus e outros microrganismos podem apresentam ligação cruzada com antígenos do hospedeiro*, de forma que essas respostas a antígenos microbianos podem ser direcionadas a tecidos do hospedeiro. Esse fenômeno é chamado de mimetismo

Tabela 4-7 Associação entre os Alelos do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) com as Doenças autoimunes

Doença	Alelo HLA	Razão de Probabilidade*
Artrite reumatoide (anti-CCP Ab-positivo)**	DRBI	4-12
Diabetes tipo 1	DRBI*0301-DQAI*0501-DQBI*0201 haplótipo DRBI*0401-DQAI*0301-DQBI*0302 haplótipo DRBI*0301/0401-haplótipo heterozigoto	4 8 35
Esclerose múltipla	DRBI*1501	3
Lúpus eritematoso sistêmico	DRBI*0301 DRBI*1501	2 1,3
Espongilite anquilosante	B*27 (principalmente B*2705 e B*2702)	100-200
Doença celíaca	DQAI*0501-DQBI*0201 haplótipo	7

*A *ração de probabilidade* é o valor aproximado do aumento do risco da doença associada à hereditariedade dos alelos da HLA em particular.
Os dados são da população europeia.
**Anti-CCP Ab, anticorpos direcionados contra peptídeos citrulinados cíclicos. Os dados são de pacientes que se apresentaram positivos no teste para esses anticorpos séricos.
Essa tabela é cortesia do Dr. Michelle Fernando, Imperial College London

Tabela 4-8 Seleção de Genes para Antígenos Leucocitários não Humanos Associados a Doenças Autoimunes

Genes Putativos Selecionados*	Doenças	Funções Postuladas das Proteínas Codificadas e Papel das Mutações/Polimorfismos nas Doenças
Genes Envolvidos na Regulação Imune Humana		
PTPN22	RA, TID, IBD	Proteína tirosina fosfatase, pode afetar a sinalização dos linfócitos e alterar negativamente a seleção para ativação das células T autorreativas
IL23R	IBD, OS, AS	Receptor para T_H17 induzido por citocina IL-32; pode afetar a diferenciação das células T CD4+ em células efetoras patogênicas T_H17
CTLA4	TID, RA	Inibição da resposta a células T pela terminação da ativação e promoção da atividade regulatória das células T; pode interferir na autotolerância
IL2RA	MS, TID	Cadeias α dos receptores para IL-2, que é um fator de crescimento e sobrevivência para células T regulatórias; pode afetar o desenvolvimento de células efetoras e/ ou regulação da resposta imune
Genes Envolvidos da Resposta Imune a Microrganismos		
NOD2	IBD	Sensor citoplasmático de bactérias expressas em Paneth e outras células epiteliais; pode controlar a resistência a bactérias intestinais comensais
ATG16	IBD	Envolvida na autofagia; possível papel na defesa da deficiência contra microrganismos e manutenção das funções das barreiras epiteliais
IRF5, IFIHI	SLE	Papel na produção do tipo 1 do IFN, envolvido na patogênese da SLE (ver texto)

*A provável ligação desses genes com várias doenças autoimunes vem sendo negada pela associação de estudos genômicos (GWAS) e outros métodos para estudos de doenças associadas a polimorfismo.
AS, espongilite anquilosante; IBD, doença inflamatória intestinal; IFN, interferon; MS, esclerose múltipla; PS, psoríase; RA, artrite reumática; SLE, lúpus eritematoso sistêmico; TID, diabetes tipo 1.
Adaptada de Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, Cho J; Unraveling the genetics of autoimumunity. Cell 140:791, 2010.

molecular. Essa é a causa provável de algumas doenças, e a doença cardíaca reumática, na qual uma resposta imunológica contra os estreptococos apresenta reação cruzada com antígenos cardíacos, é seu melhor exemplo. Não se sabe se um mimetismo mais sutil é importante em outras doenças autoimunes.

- *As infecções microbianas, com necrose e inflamação tecidual resultante, podem estimular moléculas coestimuladoras nas APCs dos tecidos*, favorecendo, assim, uma ruptura na anergia das células T e sua ativação subsequente.

Não há falta de possíveis mecanismos para explicar como os agentes infecciosos podem participar da patogenia da autoimunidade. Entretanto, no momento não há evidência que implique claramente qualquer microrganismo como causa das doenças autoimunes. Para aumentar sua complexidade foram feitas sugestões recentemente (com base, sobretudo, em dados epidemiológicos) de que as infecções podem, de forma paradoxal, proteger os indivíduos de algumas doenças autoimunes, especialmente o diabetes do tipo 1 e a esclerose múltipla. Os possíveis mecanismos desse efeito não são conhecidos.

A apresentação de antígenos de tecido pode ser alterada por uma variedade de insultos ambientais, não apenas as infecções. Como discutido adiante, a radiação ultravioleta (UV) provoca a morte celular e pode levar à exposição dos antígenos nucleares, os quais provocam respostas imunológicas patológicas imunitárias no lúpus; esse mecanismo é a explicação proposta para a associação de lúpus com exposição à luz solar. O tabagismo é um fator de risco para a artrite reumatoide, talvez porque leva à modificação química de antígenos próprios. Lesão do tecido local, por qualquer razão, pode conduzir à libertação de antígenos próprios e respostas autoimunes.

Finalmente, há um viés de gênero forte na autoimunidade, com muitas dessas doenças sendo mais comuns em mulheres que em homens. Os mecanismos subjacentes ainda não são bem compreendidos, e podem incluir os efeitos dos hormônios e outros fatores.

Uma resposta autoimune pode por si mesma promover ainda mais ataques autoimunes. A lesão tecidual causada por uma resposta autoimune ou qualquer outra causa pode levar à exposição de epitopos antigênicos que antes eram escondidos, mas são agora apresentados às células T em forma imunogênica. A ativação dessas células T autorreativas é chamada de "espalhamento de epitopo" porque a resposta imune "espalha" os epitopos que não foram reconhecidos inicialmente. Esse é um dos mecanismos que podem contribuir para a cronicidade das doenças autoimunes.

RESUMO

Tolerância Imunológica e Autoimunidade

- A *tolerância* (ausência de resposta) a autoantígenos é uma propriedade fundamental do sistema imunológico, e sua ruptura é a base das doenças autoimunes.
- *Tolerância central:* linfócitos imaturos que reconhecem autoantígenos nos órgãos linfoides centrais (geradores) sofrem apoptose; na linhagem de células B, alguns dos linfócitos autorreativos trocam seus receptores por outros que não são autorreativos.
- *Tolerância periférica:* linfócitos maduros que reconhecem autoantígenos nos tecidos periféricos são desativados funcionalmente (anergia), suprimidos pelos linfócitos T reguladores ou morrem por apoptose.
- Os *fatores que levam à falha da autotolerância e ao desenvolvimento de doenças autoimunes* incluem (1) herdar genes de suscetibilidade que podem interferir em diferentes vias de tolerância e (2) infecções e alterações teciduais que podem expor autoantígenos ou ativar APCs e linfócitos nos tecidos.

Após discutirmos os princípios gerais da tolerância e autoimunidade, vamos proceder à discussão de algumas das mais comuns e importantes doenças autoimunes. Apesar de cada doença ser discutida em separado, fica evidente que há uma superposição considerável de suas manifestações clínicas, sorológicas e morfológicas. Apenas as doenças autoimunes sistêmicas são abordadas neste capítulo; as doenças autoimunes que afetam um único sistema são mais apropriadamente abordadas nos capítulos que tratam desses órgãos.

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêrnico (LES) é uma doença autoimune que afeta diversos órgãos, com manifestações multiformes e comportamento clínico variável. Do ponto de vista clínico, é uma doença imprevisível, remitente e recorrente, de início súbito ou insidioso, que pode envolver virtualmente qualquer órgão; entretanto, ela afeta sobretudo pele, rins, serosas, articulações e coração. Sob o aspecto imunológico, a doença está associada a uma grande variedade de autoanticorpos, classicamente incluindo anticorpos antinucleares (AANs). A apresentação clínica é tão variável e possui tantas manifestações em comum com outras doenças autoimunes (artrite reumatoide, polimiosite e outras), que foi necessário desenvolver critérios diagnósticos para o LES (Tabela 4-9). O diagnóstico é estabelecido se o paciente apresentar quatro ou mais critérios durante o período de observação.

As estimativas de incidência e prevalência do LES variam entre grupos raciais e étnicos; alguns estudos estimam a prevalência tão alta quanto 0,2% em determinados grupos. Tal como acontece com muitas doenças autoimunes, existe forte predominância do sexo feminino (cerca de 9:1), e a doença afeta uma em 700 mulheres em idade fértil. O LES é mais comum e mais grave em negros americanos, afetando uma em 245 mulheres nesse grupo. O início geralmente é na segunda ou terceira década de vida, mas pode se manifestar em qualquer idade, inclusive na primeira infância.



PATOGENIA

O defeito fundamental no LES é a incapacidade de manter a autotolerância, levando à produção de grande número de autoanticorpos que podem danificar os tecidos, diretamente ou na forma de depósitos de complexos imunes. Como em outras doenças autoimunes, a patogenia do LES envolve uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Estudos recentes revelaram pistas interessantes sobre a patogenia dessa doença enigmática (Fig. 4-17).

Fatores Genéticos. Muitas linhas de evidência apoiam uma predisposição genética ao LES.

- **Associação familiar**. Os membros da família têm risco aumentado para o desenvolvimento de LES, e mais de 20% dos parentes de primeiro grau clinicamente não afetados podem ter autoanticorpos. Há uma alta taxa de concordância em gêmeos monozigóticos (25%) e gêmeos dizigóticos (1-3%).

Tabela 4-9 Critérios Revisados em 1997 da Classificação do Lúpus Eritematoso Sistêmico*

Critérios	Definições
1. Erupção malar	Eritema fixo, plano ou elevado, acima das eminências malares, que tende a poupar as pregas nasolabiais
2. Erupção discoide	Placas eritematosas elevadas com escamas queratóticas aderentes e tamponamento folicular; lesões cicatriciais podem ocorrer em lesões antigas
3. Fotossensibilidade	Eritema cutâneo resultante de reação rara à luz solar, pelo histórico do paciente ou observação do médico
4. Úlceras orais	Úlceras orais ou nasofaríngeas, em geral indolores, observadas por um médico
5. Artrite	Artrite não erosiva envolvendo duas ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor, edema ou derrame
6. Serosite	Pleurite — histórico convincente de dor pleurítica, atrito pleural auscultado por um médico ou evidência de derrame pleural *ou* Pericardite — documentada pelo eletrocardiograma, atrito pericárdico ou derrame pericárdico
7. Distúrbio renal	Proteinúria persistente $>$0,5 g/dL ou $>$ 3+ se não for feita a quantificação ou Cilindros celulares — podem ser de hemácias, hemoglobina, granulosos, tubulares ou mistos
8. Distúrbio neurológico	Convulsões — na ausência de causas medicamentosas ou distúrbios metabólicos (p. ex., uremia, cetoacidose ou distúrbio eletrolítico) conhecidos *ou* Psicose — na ausência de causas medicamentosas ou distúrbios metabólicos conhecidos (p. ex., uremia, cetoacidose ou desequilíbrio eletrolítico)
9. Distúrbio hematológico	Anemia hemolítica — com reticulocitose *ou* Leucopenia — $<4{,}0 \times 10^9$/L (4.000/mm^3) total em duas ou mais ocasiões *ou* Linfopenia — $<1{,}5 \times 10^9$L (1.500/mm^3) em duas ou mais ocasiões *ou* Trombocitopenia — $<100 \times 10^9$/L (100×10^3/mm^3) na ausência de causas medicamentosas
10. Distúrbio imunológico	Título anormal de anticorpo anti-DNA nativo *ou* Anti-Sm — presença de anticorpos contra o antígeno nuclear Sm *ou* Achados positivos para anticorpos antifosfolipídios com base em (1) nível sérico anormal de IgG ou IgM anticardiolipina, (2) teste positivo para anticoagulante lúpico usando um método padronizado ou (3) resultado falso-positivo no teste sorológico para sífilis sabidamente positivo por pelo menos seis meses e confirmado pelo teste de imobilização do *Treponema pallidum* ou teste de fluorescência da absorção do anticorpo antitreponema
11. Anticorpo antinuclear	Título anormal de anticorpo antinuclear por imunofluorescência ou ensaio equivalente na ausência de medicamentos reconhecidamente associados à síndrome do lúpus induzido por medicamento

*A classificação é baseada em 11 critérios. Com o objetivo de identificar pacientes em estudos clínicos, deve-se considerar que o indivíduo é portador de lúpus eritematoso sistêmico se apresentar quatro critérios ou mais dos 11 aqui enumerados, seriada ou simultaneamente, durante qualquer intervalo de observação.
De Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al.; The revised criteria for the classification of systemic lupus erithematosus. Arthritis Reurn 25:1271, 1982; e Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythemarosus. Arthritis Reum 40:1725, 1997.

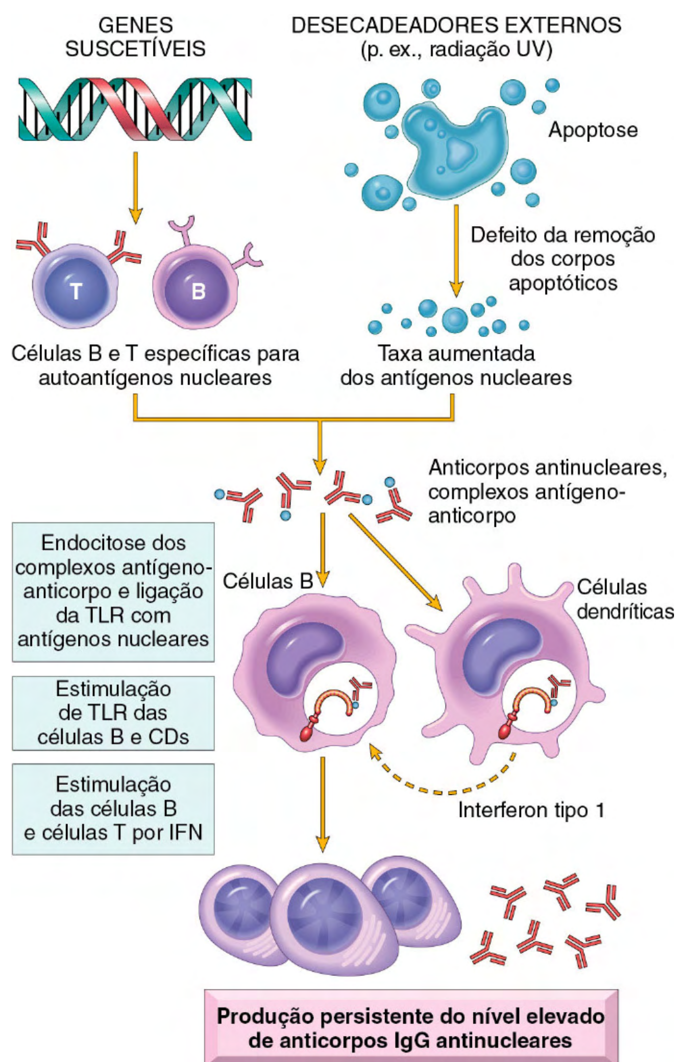


Figura 4-17 Modelo para a patogenia do lúpus eritematoso sistêmico. Suscetibilidade genética e resultados da exposição na falha da autotolerância e persistência de antígenos nucleares. Autoanticorpos servem para internalizar os componentes nucleares que envolvem TLRs e estimular a produção de IFN. O IFN pode estimular respostas de células B e T aos antígenos nucleares. IFN, interferon; IgG, imunoglobulina G; MHC, complexo principal de histocompatibilidade; TLRs, receptores do tipo Toll; UV, raios ultravioleta.

- **Associação com HLA**. A razão de probabilidades (risco relativo) para as pessoas com HLA-DR2 ou HLA-DR3 é de 2-3 e, se ambos os haplótipos estão presentes, o risco é de cerca de 5.
- **Outros genes.** Deficiências genéticas das proteínas da via clássica do complemento, especialmente C1 q, C2 ou C4, são encontradas em cerca de 10% dos pacientes com LES. As deficiências do complemento podem resultar em defeito de depuração dos complexos imunológico e células apoptóticas, e falha de tolerância das células B. Um polimorfismo no receptor inibitório Fc, FcγRIIb, tem sido descrito em alguns pacientes, o que pode contribuir para o controle inadequado da ativação de células B. Muitos outros genes foram detectados por estudos de associação do genoma, mas o papel de cada um deles não foi estabelecido e as suas contribuições para o desenvolvimento da doença permanecem obscuros.

Fatores Ambientais. Há muitas indicações de que fatores ambientais estão envolvidos na patogênese do LES.

- **Radiação ultravioleta (UV)** (exposição ao sol) agrava as lesões do LES. Um mecanismo postulado desse efeito é que a radiação UV provoca a apoptose de células hospedeiras, levando a uma carga aumentada de fragmentos nucleares e respostas inflamatórias para os produtos de células mortas.
- **Fumar cigarro** tem sido associado ao desenvolvimento do LES. Embora o mecanismo seja desconhecido, o tabaco pode modular a produção de autoanticorpos.
- Os **hormônios sexuais** vêm sendo pensados como exercendo influência importante no desenvolvimento da doença, pois o LES é 10 vezes mais comum em mulheres em idade fértil do que nos homens de idades semelhantes, mas apenas 2-3 vezes mais comum em mulheres durante a infância ou após a idade de 65 anos. No entanto, o tratamento de mulheres com contraceptivos orais contendo altas doses de estrógeno e progesterona não influenciou a frequência ou a gravidade do aumento da doença, sugerindo que outros fatores além de hormônios podem contribuir para o maior risco dessa doença em mulheres.
- **Drogas** como procainamida e hidralazina podem induzir uma doença semelhante ao LES, embora tipicamente a glomerulonefrite não se desenvolva. Essas drogas causam desmetilação do DNA, que pode influenciar a expressão de uma variedade de genes envolvidos no desenvolvimento de autoimunidade ou a capacidade do DNA para ativar células hospedeiras.

Anormalidades Imunológicas no LES. Estudos têm demonstrado vários componentes do sistema imune inato e adaptativo na patogenia do LES.

- **Interferons tipo I.** As células do sangue mostram notável assinatura molecular que indica exposição ao interferon α (IFN-α), um tipo de interferon do tipo I que é produzido principalmente por DCs plasmocitoides. Alguns estudos mostraram que tais células de pacientes com LES também produzem quantidades anormalmente elevadas de IFN-α.
- **Sinais de TLR.** Estudos em modelos animais mostraram que TLRs que reconhecem o DNA e o RNA, notavelmente o DNA reconhecendo a TLR9 e o RNA reconhecendo o TLR7, produzem sinais que ativam as células B específicas para autoantígenos nucleares.
- **Falha de tolerância das células B.** Estudos com as células B a partir de pacientes com LES sugerem a presença de defeitos na tolerância central e periférica, resultando em frequência mais elevada de células B autorreativas do que a típica para as pessoas saudáveis.

Com base nessas evidências, foi proposto um modelo para a patogenia do LES (Fig. 4-17). De acordo com esse modelo, a irradiação UV e outros insultos ambientais levam à apoptose de células. A remoção inadequada do núcleo dessas células, em parte devido a defeitos de mecanismos de limpeza como proteínas do complemento e os receptores, resulta em uma grande carga de antígenos nucleares. O polimorfismo em genes diferentes, que são os genes de suscetibilidade para o lúpus, leva a um defeito na capacidade de manter a autotolerância em linfócitos B e T, pelo fato de esses linfócitos autorreativos se manterem funcionais. As células autorreativas B são estimuladas pelos antígenos próprios nucleares, e os anticorpos são

produzidos contra os antígenos. Os complexos dos antígenos e anticorpos se ligam aos receptores Fc em células B e DCs, e podem ser internalizados. Os componentes de ácidos nucleicos ligados a TLRs estimulam as células B a produzir anticorpos e ativar as DCs, particularmente as DCS plasmocitoides, a produzir IFN-α, o que aumenta ainda mais a resposta imune e causa mais apoptose. O resultado final é um ciclo de libertação de antígeno e ativação imunológica, resultando na produção de autoanticorpos de alta afinidade.

Espectro dos Autoanticorpos no LES

Os anticorpos foram identificados contra uma série de componentes do núcleo e do citoplasma da célula que são específicos para órgãos e para as espécies. Outro grupo de anticorpos é direcionado contra antígenos de superfície de células do sangue, enquanto ainda outro é reativo a proteínas em complexo com fosfolípidos (anticorpos antifosfolipídicos) (Capítulo 3).

- *Anticorpos antinucelares*. Os AANs são dirigidos contra diversos antígenos nucleares e podem ser agrupados em quatro categorias: (1) anticorpos contra o DNA, (2) anticorpos contra histonas, (3) anticorpos contra outras proteínas não histonas ligadas ao RNA e (4) anticorpos contra antígenos nucleolares. A Tabela 4-10 lista diversos AANs e sua associação ao LES, assim como a outras doenças autoimunes, discutidas adiante. O método mais usado para detectar os ANAs é a imunofluorescência indireta (IFA), que detecta anticorpos reativos com uma variedade de antígenos nucleares, incluindo DNA, RNA e proteínas. Quatro padrões de coloração são vistos com IFA: homogêneo ou difuso, renal ou periférico, salpicado e nucleolar. Embora cada coloração possa ser sugestiva da presença de anticorpos específicos, a força dessas associações é limitada e não deve ser invocada. *Teste de ANA por IFI é extremamente sensível, pois mais de 95% dos pacientes com LES vão estar positivos, mas a especificidade do teste é bastante limitada porque os pacientes com outras doenças autoimunes, infecções crônicas e câncer também vão testar positivo.* Entretanto, os ANAs são vistos em 5-15% das pessoas normais, e a incidência aumenta com a idade. Recentemente, o IFA tem sido substituído em muitos laboratórios clínicos por imunoensaios multiplex de citometria de fluxo que podem simultaneamente testar vários autoanticorpos específicos, mas eses ensaios podem não ter a sensibilidade do IFA. *Os anticorpos para dupla cadeia de DNA (dsDNA) e os chamados antígenos Smith (Sm) podem ser detectados por ELISA ou métodos de fluxo multiplex e são específicos para o SLE.*
- *Outros autoanticorpos.* Anticorpos contra células sanguíneas, incluindo hemácias, plaquetas e linfócitos, são encontrados em muitos pacientes. Anticorpos antifosfolipídios estão presentes em 40-50% dos pacientes com lúpus e reagem com uma variedade de complexos de proteínas e fosfolipídios. Alguns se ligam à cardiolipina, usada nos exames sorológicos para a sífilis e, por isso, os pacientes com lúpus podem apresentar resultado falso-positivo para a sífilis. Os anticorpos antifosfolipídios contribuem para as anormalidades na coagulações, que são descritas a seguir.

Mecanismos de Lesões Teciduais

Independentemente de a sequência exata pela qual os autoanticorpos são formados, eles parecem ser os mediadores da lesão tecidual, provavelmente através de mecanismos múltiplos.

- *O maior dano em órgãos no SLE é causado pela deposição do complexo imune.* As biópsias de pele e renais de pacientes com LES tipicamente demonstram depósitos granulares difusos e pesados de complemento e imunoglobulina. Os autoanticorpos complexados com o DNA podem ser detectados também. Esses depósitos de complexos imunes vêm sendo pensados como a causa de danos nos tecidos através da ativação da via clássica do complemento (hipersensibilidade de tipo III); 75% dos pacientes terão redução dos níveis séricos de C3 e C4 no momento de surtos dos LES, presumivelmente porque o complemento será ativado e consumido mais rápido do que pode ser produzido. No entanto, pessoas e roedores deficientes em C1q não estão protegidos do LES e na verdade podem, espontaneamente, desenvolver LES, levantando a possibilidade de que os me-

Tabela 4-10 Anticorpos Selecionados Associados a Doenças Autoimunes Presumidas

Autoanticorpos (Especificidade)	Principal Doença Associada(s)	Papel(is) nas Doenças
Anti-dsDNA (DNA de cadeia dupla)	SLE	Formação de complexos imunes
Anti-Sm (proteína do núcleo ribonuclear, antígeno Sm)	SLE*	Formação de complexos imunes
Anti-RNP UI (proteína ribonuclear)	SLE, doença do tecido conjuntivo misto	Formação de complexos imunes
Anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La) (ribonucleoproteínas)	Síndrome de Sjögren, SLE	Papel na síndrome de Sjögren desconhecida
Anti-SCI-70 (DNA topoisomerase I)	Esclerose sistêmica*	Desconhecida
Anti-histonas (proteínas histona)	SLE	Formação de complexos imunes
Anticentrômero (proteínas do centrômero)	Escleroderma limitado, esclerose sistêmica*	Desconhecida
Antifosfolipídios (complexo proteínas-fosfolipídeos envolvidos na coagulação sanguínea)	Síndrome antifosfolipídica, SLE	Episódios trombóticos
Anti-Jo1 (histidil tRNA ligase)	Miopatias inflamatórias*	Desconhecidas
Antimitocondrial	Cirrose biliar primária*	Desconhecida
Anti-eTg (transglutaminase)	Dermatite herpetiforme	Desconhecida
Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) (proteínas no citoplasma do neutrófilo)	Várias vasculites*	Formação de complexo imune Degranulação de neutrófilos
Antimúsculo liso	Hepatite autoimune crônica	Desconhecida

Cada especificidade do anticorpo é detectada em 30-90% dos pacientes com uma doença em particular. Os asteriscos indicam alta correlação entre a especificidade do anticorpo e a doença.
SLE, lúpus eritematoso sistêmico.

canismos independentes de complemento também podem contribuir para o dano tecidual.

- *Os autoanticorpos de diferentes especificidades contribuem para as manifestações patológicas e clínica do LES* (hipersensibilidade do tipo II). *Autoanticorpos contra glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas* opsonizam essas células e levam a sua fagocitose, resultando em citopenias. O autoanticorpos contra vários fosfolípides levam à trombose aumentada em pacientes, com consequências clínicas variadas, incluindo aborto espontâneo recorrente e episódios trombóticos. Esses transtornos são parte da síndrome antifosfolípidica. Paradoxalmente, esses anticorpos interferem nos testes de coagulação e são atualmente chamados de "anticoagulantes do lúpus". Os autoanticorpos são também produzidos contra fatores de coagulação, como a trombina, e esses também podem contribuir para doenças de coagulação. *Os autoanticorpos contra receptores do sistema nervoso central para vários neurotransmissores* têm sido incriminados nas complicações neuropsiquiátricas da doença.
- Não há evidência de que ANAs podem permear células intactas. No entanto, se os núcleos das células são expostos, os ANAs podem ligar-se a eles. Nos tecidos, os núcleos das células danificadas reagem com os ANAs, perdem o seu padrão de cromatina e tornam-se homogêneos, para produzir os chamados corpos LE ou corpos hematoxilínicos. Um correlato *in vitro* a ele é a célula LE, o neutrófilo ou macrófago que engurgitou o núcleo desnaturado de outra célula lesada. Quando o sangue é retirado e agitado, vários leucócitos são suficientemente danificados para expor seus núcleos para os ANAs, com a ativação secundária do complemento; esses anticorpos e núcleos opsonizados pelo complemento são então prontamente fagocitados. Embora o teste para célula LE seja positivo em até 70% dos pacientes com LES, é agora amplamente de interesse histórico.

MORFOLOGIA

O LES é uma doença sistêmica com diversas manifestações proteiformes (Tabela 4-9). As alterações morfológicas no LES são extremamente variáveis e dependem da natureza dos autoanticorpos, do tecido em que os complexos imunes se depositam e da evolução e duração da doença. As alterações morfológicas mais características são resultantes do depósito de complexos imunes em uma variedade de tecidos.

Vasos Sanguíneos. Uma **vasculite necrosante aguda**, que afeta as pequenas artérias e arteríolas, pode estar presente em qualquer tecido. A arterite é caracterizada pela necrose e depósitos fibrinoides na parede dos vasos que contêm anticorpo, DNA, fragmentos do complemento e fibrinogênio; um infiltrado leucocitário transmural e perivascular é encontrado com frequência. Nos estágios crônicos, os vasos apresentam um espessamento fibroso com redução da luz vascular.

Rins. O envolvimento dos rins é uma das manifestações clínicas mais importantes do LES, e a insuficiência renal é a causa mais comum de óbito. Aqui, o foco está na patologia glomerular, mas lesões intersticiais e tubulares também podem estar presentes no LES.

A patogenia de todas as formas de **glomerulonefrite** no LES envolve o depósito de complexos de DNA/anti-DNA nos glomérulos. Eles desencadeiam uma resposta inflamatória que pode causar a proliferação de células endoteliais, mesangiais e/ou epiteliais e, nos casos mais graves, necrose do glomérulo. Apesar de os rins terem aparência normal na microscopia ótica em 25-30% dos casos, praticamente todos os casos de LES apresentam alguma anormalidade renal se forem examinados pela microscopia eletrônica. De acordo com a classificação da atual Sociedade de nefrologia/Sociedade de Patologia Renal, existem seis padrões de doença glomerular no LES (nenhum deles é específico da doença): **classe I**, nefrite lúpica mesangial mínima; **classe II**, nefrite lúpica mesangial proliferativa; **classe III**, nefrite lúpica focal; **classe IV**, nefrite lúpica difusa; **classe V**, nefrite lúpica membranosa; **classe VI**, nefrite lúpica avançada esclerosante

- **Nefrite lúpica mesangial mínima** (**classe I**) é raramente encontrada nas biópsias renais. Os complexos imunes estão presentes no mesângio, mas não existe nenhuma alteração estrutural concomitante detectável pela microscopia óptica.
- **Nefrite lúpica mesangial proliferativa (classe II)** ocorre em 10-25% dos casos e está associada a sintomas clínicos leves. Os complexos imunes se depositam no mesângio, com discreto aumento na matriz e celularidade mesangiais.
- **Nefrite lúpica focal (classe III)** afeta 20-35% dos pacientes e, como o nome indica, as lesões só afetam porções de menos da metade dos glomérulos e podem estar segmentadas ou globalmente distribuídas em cada glomérulo. As lesões ativas são caracterizadas pelo edema e proliferação das células endoteliais e mesangiais, infiltração de neutrófilos e/ou depósitos fibrinoides com trombos capilares (Fig. 4-18, A). A apresentação clínica pode variar entre hematúria e proteinúria microscópicas leves a uma transição para sedimento urinário mais ativo, com cilindros hemáticos de glóbulos vermelhos fundidos e, insuficiência renal grave aguda.
- **Nefrite lúpica difusa (classe IV)** é a forma mais grave de lesão renal no LES e também é a mais comum, afetando 35-60% dos pacientes. A maioria dos glomérulos apresenta proliferação endotelial e mesangial, afetando todo o glomérulo, causando hipercelularidade difusa dos glomérulos (Fig. 4-18, B), produzindo, em alguns casos, crescentes epiteliais que preenchem o espaço de Bowman. Quando extensos, os complexos imunes criam um espessamento generalizado da parede capilar, dando-lhes aparência semelhante a "alças de arame" na microscopia óptica de rotina (Fig. 4-18, C). A microscopia eletrônica revela complexos imunes subendoteliais eletrodensos (entre o endotélio e a membrana basal; Fig. 4-18, D). Os complexos imunes podem ser visualizados pela coloração com anticorpos fluorescentes contra imunoglobulinas ou complemento, resultando em um padrão granular fluorescente (Fig. 4-18, E). A lesão evolui com fibrose (glomeruloesclerose). A maioria desses pacientes apresenta hematúria com proteinúria moderada a grave, hipertensão e insuficiência renal.
- **Nefrite lúpica membranosa (classe V)** ocorre em 10-15% dos casos, sendo a designação para doença glomerular caracterizada pelo espessamento generalizado da parede capilar. A glomerulonefrite membranosa associada ao LES é muito semelhante à encontrada na nefropatia membranosa idiopática (Capítulo 13). O espessamento da parede dos capilares é causado pelo depósito aumentado de material

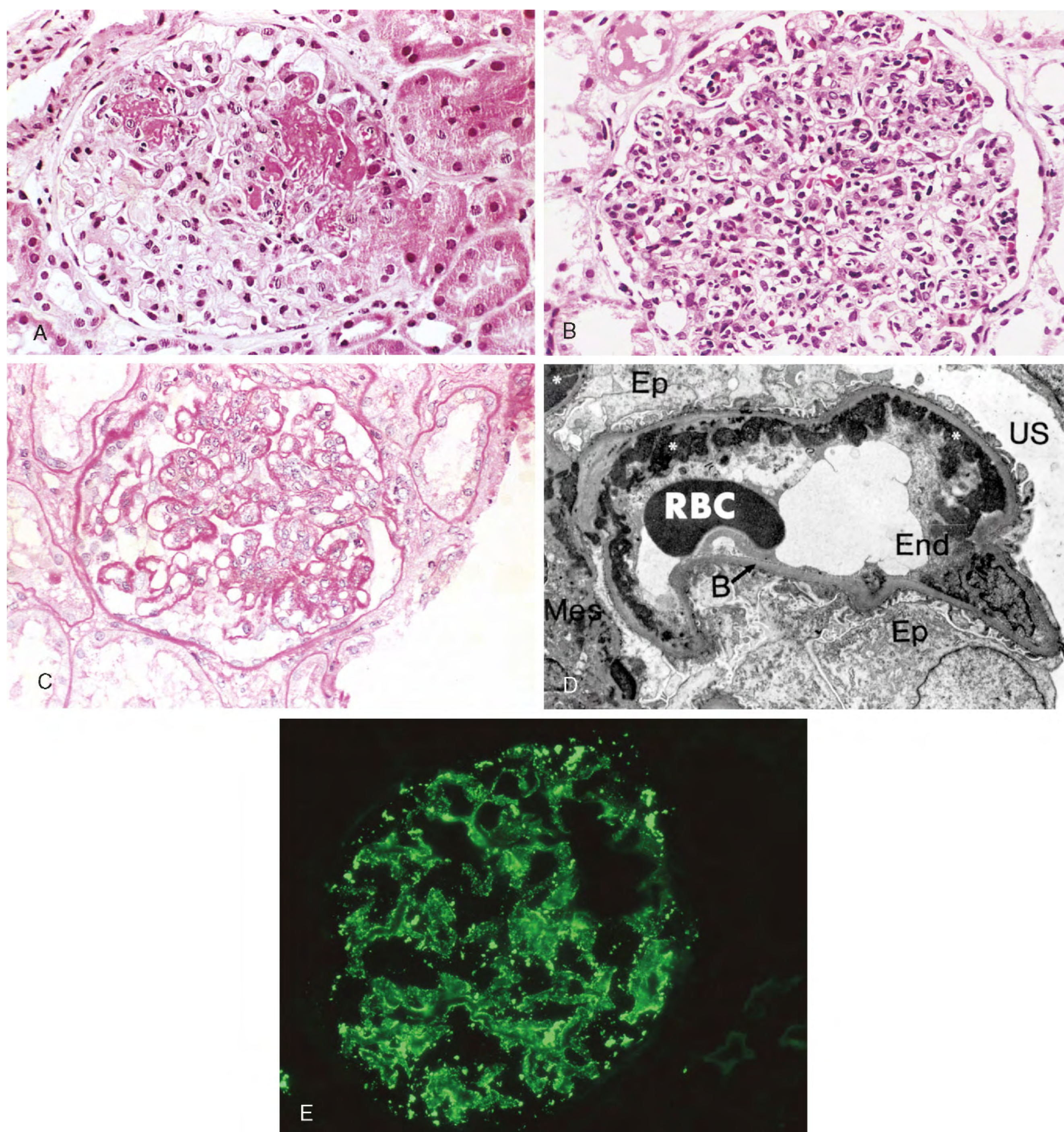


Figura 4-18 Nefrite do lúpus. **A**, Nefrite lúpica focal proliferativa com duas lesões necrosantes no glomérulo (distribuição segmentar) (coloração pela H&E). **B**, Nefrite lúpica difusa. Note o aumento acentuado da celularidade em todo o glomérulo (coloração pela H&E). **C**, Nefrite lúpica mostrando um glomérulo com diversas lesões em "alças de arame", que representam depósitos subendoteliais extensos de complexos imunes (coloração pelo ácido periódico de Schiff). **D**, Microfotografia eletrônica de uma alça capilar glomerular de paciente com nefrite lúpica. Os depósitos subendoteliais densos correspondem às "alças de arame" vistas na microscopia óptica. **E**, Depósito do anticorpo IgG em padrão granular detectado pela imunofluorescência. B, membrana basal; End, endotélio; Ep, célula epitelial com podócitos; Mes, mesângio; RBC, eritrócito na luz capilar; US, espaço urinário; *, depósitos subendoteliais eletrondensos.

(A–C, Cortesia do Dr. Helmut Rennke, Departament of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. D, Cortesia do Dr. Edwin Eigenbrodt, Department of Pathology, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas. E, Cortesia da Dra. Jean Olson, Department of Pathology, University of California, San Francisco, California.)

semelhante à membrana basal, assim como pelo acúmulo de complexos imunes. Pacientes com essa alteração histológica quase sempre apresentam proteinúria e síndrome nefrótica franca (Capítulo 13).

- **Nefrite lúpica avançada esclerosante (classe VI)** é caracterizada pela completa esclerose em mais de 90% dos glomérulos e corresponde ao estágio terminal da doença renal.

Pele. A **pele** está envolvida na maioria dos pacientes**;** observa-se erupção eritematosa ou maculopapular característica nas eminências malares e nariz (lesão "em borboleta") em cerca de metade dos pacientes. A exposição à luz do sol (luz UV) causa uma exacerbação do eritema (**fotossensibilidade**), e um eritema semelhante pode estar presente nas extremidades e no tronco, com frequência em áreas expostas ao sol. Sob o aspecto histológico, há degeneração de liquefação da camada basal da derme, edema na junção dermoepidérmica e infiltrado mononuclear em torno dos vasos sanguíneos e anexos cutâneos (Fig. 4-19, A). A microscopia de imunofluorescência revela depósitos de Ig e complemento na junção dermoepidérmica (Fig. 4-19, B); depósitos semelhantes de Ig e complemento podem estar presentes na pele aparentemente normal.

Articulações. O envolvimento articular é comum, mas não costuma estar associado a alterações anatômicas marcantes ou deformidade da articulação. Quando presente, consiste em edema e infiltrado mononuclear inespecífico nas membranas sinoviais. A erosão da membrana e a destruição da cartilagem articular, semelhante ao que ocorre na artrite reumatoide, são extremamente raras.

SNC. O **envolvimento do sistema nervoso central** (**SNC**) também é muito comum, com déficits neurológicos focais e/ou sintomas neuropsiquiátricos. A desordem do SNC é em geral imputada a lesões vasculares que causam isquemia ou microinfartos cerebrais focais. A angiopatia dos vasos pequenos com proliferação não inflamatória da íntima é a lesão patológica mais comum; a presença de vasculite franca é rara. A angiopatia pode resultar da trombose causada por anticorpos antifosfolipídios. Há desenvolvimento de aterosclerose precoce que pode contribuir para a isquemia do SNC. Outro mecanismo postulado para a doença vem de danos no SNC a partir de anticorpos antineuronais que possam causar disfunção neuronal, mas essa hipótese permanece sem comprovação.

Outros Órgãos. O **baço** pode estar ligeiramente aumentado de tamanho. É comum a presença de espessamento da cápsula, assim como hiperplasia folicular com numerosos plasmócitos na polpa vermelha. É característico as artérias penicilares apresentarem espessamento e fibrose perivascular, produzindo **lesões em bulbo de cebola**.

O pericárdio e a pleura, em particular, são **membranas serosas** que apresentam uma variedade de alterações inflamatórias no LES, variando (na fase aguda) de derrames serosos a exsudatos fibrinosos que progridem para opacificação fibrosa nos estágios crônicos.

O **envolvimento do coração** se manifesta, primariamente, na forma de pericardite. Miocardite, na forma de infiltrado de células mononucleares inespecíficas, e lesões valvulares, chamadas de **endocardite de Libman-Sacks**, também ocorrem, mas são mais raras nesta era de tratamento agressivo com corticosteroides. Essa **endocardite verrucosa não bacteriana** se apresenta como depósitos verrucosos, irregulares, de 1-3 mm de tamanho, afetando qualquer lado das cúspides (isto é, na superfície exposta ao fluxo anterógrado de sangue ou na face inferior) (Capítulo 10). Número crescente de pacientes também apresenta manifestações clínicas e anatômicas de doença coronariana. A base da aterosclerose acelerada não é bem entendida, mas parece ser multifatorial; é óbvio que complexos imunes podem se depositar na vasculatura coronariana e, assim, danificar o endotélio. Além disso, o tratamento com corticosteroides causa alterações no metabolismo lipídico, e a doença renal (comum no LES) causa hipertensão; ambos são fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose (Capítulo 9).

Muitos **outros órgãos e tecidos** podem estar envolvidos. As alterações consistem, essencialmente, em vasculite aguda dos pequenos vasos, focos de infiltrado mononuclear e depósitos fibrinoides. Além disso, nos **pulmões** pode ocorrer fibrose intersticial associada à inflamação pleural; o **fígado** apresenta inflamação inespecífica dos espaços porta.

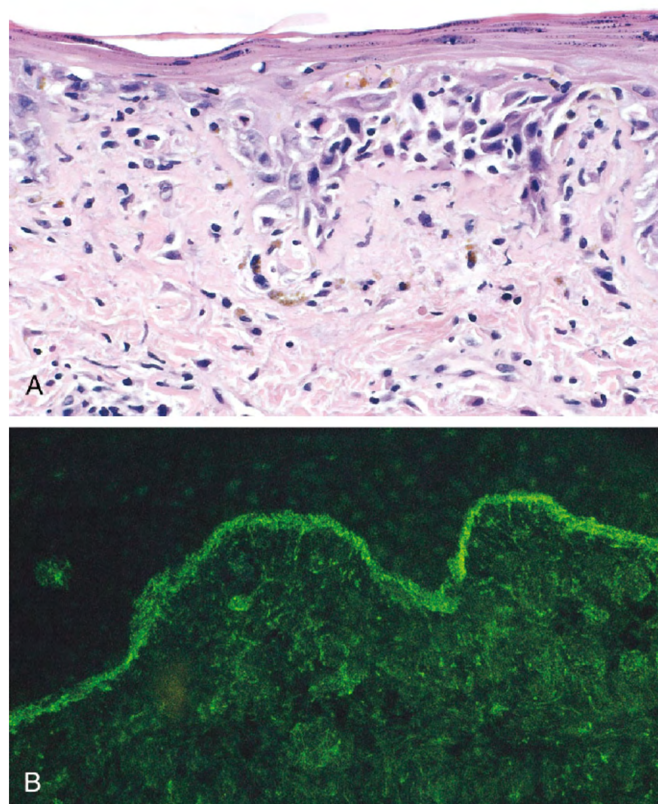


Figura 4-19 Lúpus eritematoso sistêmico comprometendo a pele. **A**, Uma seção corada por H&E mostra degeneração liquefativa da camada basal da epiderme e edema na junção dermoepidérmica. **B**, Micrografia de imunofluorescência para IgG revelando depósitos de imunoglobulina corada ao longo da junção dermoepidérmica. H&E, hematoxilina-eosina; IgG, imunoglobulina G.

(A, Cortesia do Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts. B, Cortesia do Dr. Richard Santheimer, Department of Dermatology. Universidade of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Manifestações Clínicas

O LES é uma doença multissistêmica altamente variável na sua apresentação clínica. Tipicamente, o paciente é mulher jovem com algumas, mas raramente todas as características a seguir: lesão vermelha "em borboleta" na face, febre, dor e edema em uma ou mais articulações periféricas (mãos e pulso, joelhos, pés, tornozelo, cotovelos, ombros), dor pleurítica e fotossensibilidade. Em muitos pacientes, entretanto, a apresentação de LES é sutil e confusa, variando de uma desordem febril de origem desconhecida, achados urinários anormais ou doenças das articulações mascaradas como RA ou febre reumática. Os ANAs são achados em praticamente 100% dos pacientes, mas um ponto importante é que os ANAs não são específicos (Tabela 4-10). Uma variedade de manifestações clínicas indica envolvimento renal, incluindo hematúria, cilindros hemáticos, proteinúria e, em alguns casos, síndrome nefrótica clássica (Capítulo 13). Achados laboratoriais de alguns desarranjos hematológicos são comuns e, em alguns pacientes, anemia ou trombocitopenia podem ser as manifestações presentes, assim como os problemas clínicos dominantes. Os pacientes com LES são também propensos a infecções, presumivelmente por causa da sua disfunção imune subjacente e tratamento com drogas imunossupressoras. Estratégias recentes incluem a depleção de células B com anticorpo anti-CD20 (rituximabe) e pelo bloqueio de fatores de crescimento. O curso da doença é variável e imprevisível. Os casos raros agudos evoluem para a morte dentro de semanas a meses. Mais frequentemente, com tratamento adequado, a doença é caracterizada por surtos e remissões, abrangendo um período de anos ou mesmo décadas. Durante surtos agudos, o aumento da deposição de complexos imunes e a ativação do complemento são tidos como resultando em hipocomplementemia. As exacerbações da doença geralmente são tratadas com corticosteroides ou outros imunossupressores. Mesmo sem tratamento, em alguns pacientes a doença pode seguir um curso benigno com apenas manifestações cutâneas e hematúria leve por muitos anos. O prognóstico melhorou significativamente, e uma sobrevida de cinco anos pode ser esperada em aproximadamente 95% dos pacientes. *As causas mais comuns de óbito são insuficiência renal, infecções intercorrentes e doença cardiovascular*. A incidência de câncer também é aumentada, particularmente os linfomas de células B, uma associação comum a doenças marcadas por hiperestimulação das células B (p. ex., síndrome de Sjögren, discutida a seguir). Os pacientes tratados com esteroides e drogas imunossupressoras correm os riscos habituais associados a esse tratamento.

RESUMO

Lúpus Eritematoso Sistêmico

- O LES é uma doença sistémica autoimune causada pela presença de anticorpos produzidos contra numerosos autoantígenos e a formação de complexos imunológicos.
- Os principais autoanticorpos e os responsáveis pela formação de complexos imunes circulantes são dirigidos contra antígenos nucleares. Outros autoanticorpos reagem com eritrócitos, plaquetas e vários complexos de fosfolipídios com proteínas.
- Manifestações da doença incluem nefrite, lesões da pele, artrite (causada pela deposição de complexos imunes) e anormalidades hematológicas e neurológicas.
- A causa subjacente da interrupção da autotolerância no LES é desconhecida, mas pode incluir o excesso ou a persistência de antígenos nucleares, múltiplos genes de suscetibilidade hereditária e fatores desencadeantes ambientais (p. ex., irradiação UV, que resulta em apoptose celular e libertação de proteínas nucleares).

Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica sistêmica, que afeta muitos tecidos, atacando principalmente as articulações para produzir sinovite não supurativa proliferativa que frequentemente progride para destruir a cartilagem articular e o osso, resultando em artrite incapacitante. Pelo fato de as principais lesões afetarem os ossos e as articulações, essa doença, bem como a forma juvenil e outras doenças inflamatórias das articulações, será discutida no Capítulo 20.

Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren é uma entidade clinicopatológica caracterizada por olhos (*ceratoconjuntivite seca*) e boca (*xerostomia*) secos por causa da destruição das glândulas lacrimais e salivares mediada pelo sistema imunológico. Ela pode ocorrer como desordem isolada (forma primária), também conhecida como *síndrome sicca*, ou, o que é mais frequente, associada a outras desordens autoimunes (forma secundária). Entre as desordens a que se associa, a AR é a mais comum, mas alguns pacientes apresentam LES, polimiosite, esclerose sistêmica, vasculite ou tireoidite.

PATOGENIA

Diversas evidências sugerem que a síndrome de Sjögren é uma doença autoimune causada por reações de células T CD4+ contra antígenos desconhecidos nas células epiteliais ductais das glândulas exócrinas. Há também hiperatividade sistêmica de células B, tal como evidenciado pela presença de ANAs e fatores reumatoides (RF) (mesmo na ausência de RA associada). A maioria dos pacientes com síndrome de Sjögren primária tem autoanticorpos para os antígenos SS-A (Ro) e SS-B (La) das ribonucleoproteínas (RNP); observe que esses anticorpos também estão presentes em alguns pacientes com LES e, portanto, não são diagnóstico para síndrome de Sjögren (Tabela 4-10). Embora os pacientes com alto título de anticorpos anti-SS-A sejam mais propensos a ter manifestações sistêmicas (extraglandulares), não há nenhuma evidência de que os autoanticorpos causem lesão tecidual primária. Um desencadeador viral também tem sido sugerido, mas nenhum vírus causador foi identificado de forma conclusiva. Variáveis genéticas desempenham um papel na patogenia da síndrome de Sjögren. Tal como acontece com o LES, a herança de certos alelos de MHC de classe II predispõe ao desenvolvimento de autoanticorpos específicos de RNP.

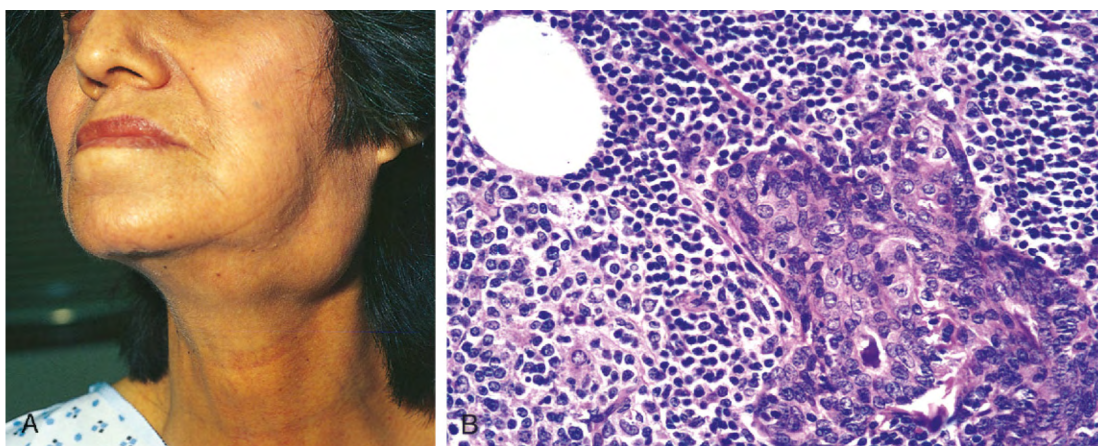


Figura 4-20 Síndrome de Sjögren. **A**, Aumento da glândula salivar. **B**, Corte histológico mostrando infiltração intensa de linfócitos e plasmócitos, e hiperplasia do epitélio do ducto.

(A, Cortesia do Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas. B, Cortesia do Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

MORFOLOGIA

As glândulas lacrimais e salivares são os alvos primários, mas outras glândulas secretoras, incluindo as localizadas na nasofaringe, vias aéreas superiores e vagina, também podem ser acometidas. Os exames histológicos apresentam um infiltrado intenso de linfócitos (sobretudo células T CD4+) e plasmócitos formando, ocasionalmente, folículos linfoides com centros germinativos. Ocorre destruição associada da arquitetura nativa (Fig. 4-20).

A destruição das glândulas lacrimais resulta na ausência de lágrimas, levando ao ressecamento do epitélio da córnea e inflamação, erosão e ulceração subsequentes (**ceratoconjuntivite**). Alterações semelhantes podem ocorrer na mucosa oral como resultado da perda da secreção das glândulas salivares, levando à atrofia da mucosa com fissuras inflamatórias e ulceração (**xerostomia**). O ressecamento e a formação de crostas no nariz podem ocasionar a formação de ulcerações e até mesmo perfuração do septo nasal. Quando as vias respiratórias estão envolvidas, laringite, bronquite e pneumonites secundárias podem se desenvolver. Aproximadamente 25% dos pacientes (sobretudo os que apresentam anticorpos anti-SS-A) desenvolvem doença extraglandular afetando SNC, pele, rins e músculos. As lesões renais tomam a forma de nefrite intersticial leve associada a defeitos no transporte tubular; ao contrário do LES, a glomerulonefrite é rara.

Evolução Clínica

Cerca de 90% dos casos de síndrome de Sjögren ocorrem em mulheres na faixa etária de 35-45 anos. Os pacientes apresentam boca seca, ausência de lágrimas e as complicações resultantes já descritas aqui. Em geral, as glândulas salivares estão aumentadas de tamanho por causa dos infiltrados linfocíticos (Fig. 4-20). As manifestações extraglandulares incluem sinovite, fibrose pulmonar e neuropatia periférica. Cerca de 60% dos pacientes com a síndrome de Sjögren apresentam uma desordem autoimune concomitante, como a AR. O mais notável é que esses pacientes têm um risco 40 vezes maior de desenvolver um linfoma não Hodgkin de células B durante a intensa proliferação policlonal inicial de células B. Esses linfomas da zona marginal são abordados no Capítulo 11.

RESUMO

Síndrome de Sjögren

- A síndrome de Sjögren é uma doença inflamatória que afeta basicamente as glândulas salivares e lacrimais, causando secura da boca e olhos.
- Acredita-se que a doença seja causada por uma reação autoimune das células T contra um ou mais autoantígenos desconhecidos expressos nessas glândulas, ou reações imunológicas contra os antígenos de um vírus que infecta os tecidos.

Esclerose Sistêmica (Esclerodermia)

A esclerose sistêmica (SS) é uma desordem imunológica caracterizada por fibrose excessiva em múltiplos tecidos, doença vascular obliterante e evidência de autoimunidade, principalmente a produção de múltiplos autoanticorpos. É comumente chamada de esclerodermia porque a pele é um alvo importante, mas esse distúrbio é mais bem definido como "sistêmico", pois as lesões estão presentes por todo o corpo. O envolvimento cutâneo costuma ser o sintoma inicial e acaba se desenvolvendo em cerca de 95% dos casos, mas é o envolvimento visceral — do trato gastrointestinal, pulmões, rins, coração e músculos esqueléticos — que é o responsável pela maior morbidade e mortalidade.

A SS pode ser classificada em dois grupos com base em sua evolução clínica:

- *Esclerodermia difusa,* caracterizada pelo envolvimento inicial disseminado da pele com rápida progressão e envolvimento visceral precoce.
- *Esclerodermia limitada,* com envolvimento relativamente leve da pele, em geral limitado aos dedos e à face. O envolvimento visceral é tardio e, por isso, a doença nesses pacientes apresenta evolução relativamente benigna. Também é chamada de síndrome CREST devido ao aparecimento frequente de calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofagiana, esclerodactilia e telangiectasia.

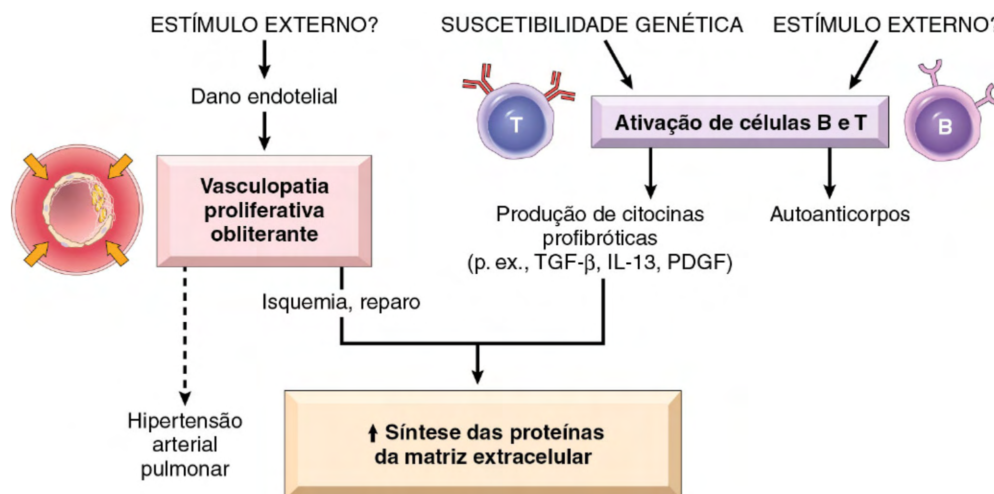


Figura 4-21 Modelo para a patogenia da esclerose sistêmica. Estímulos externos desconhecidos causam alterações vasculares e ativação imune em indivíduos geneticamente suscetíveis, e ambos contribuem para a fibrose excessiva.

PATOGENIA

A causa da doença não é conhecida, mas fatores genéticos e ambientais, provavelmente, contribuem. Uma sequência de eventos postulados vem a seguir (Fig. 4-21).

- **Lesão de células endoteliais** de pequenas artérias por mecanismos desconhecidos conduz a ativação endotelial, aumento da expressão de moléculas de adesão e migração de células T ativadas para os tecidos perivasculares. A reação local de células T local pode causar ainda mais a ativação e a lesão nas células endoteliais.
- As **células T** respondem a alguns autoantígenos e produzem citocinas. Tem sido sugerido que as células T dominantes são as células T_H2, e suas citocinas induzem alternativamente a ativação de macrófagos e a deposição de colágeno. Células T e macrófagos ativados produzem **citocinas que ativam fibroblastos e estimulam a produção de colágeno**, resultando em fibrose. Essas citocinas incluem TGF-β, IL-13, o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e outros.
- Ataques repetidos de lesão endotelial, seguidos pela agregação plaquetária levando a **proliferação endotelial e fibrose intimal**, juntamente com a fibrose periadventícia, estreitam os pequenos vasos, com eventual **lesão isquêmica**. A reação de reparação subsequente pode levar a mais fibrose, estabelecendo assim um ciclo de autoperpetuação.
- A **ativação das células B** também ocorre, como indicado pela presença de hipergamaglobulinemia e ANAs. Embora não haja nenhuma evidência de que a imunidade humoral desempenhe um papel significativo na patogenia da ES (SS), dois dos ANAs são praticamente únicos para essa doença e, portanto, úteis no diagnóstico (Tabela 4-10). Um deles, direcionado **contra a topoisomerase I do DNA** (anti-SCI 70), é altamente específico, está presente em até 70% dos pacientes com esclerodermia difusa (e em menos de 1% dos pacientes com outras doenças do tecido conjuntivo) e é um marcador para o desenvolvimento de doença mais agressiva com fibrose pulmonar e alterações vasculares periféricas. O outro ANA é um **anticorpo anticentrômero**, encontrado em 90% dos pacientes com esclerodermia limitada (p. ex., síndrome de CREST), que indica um curso relativamente benigno.

MORFOLOGIA

Praticamente qualquer órgão pode ser afetado na SS, mas as alterações mais proeminentes ocorrem na pele, no sistema musculoesquelético, no trato gastrointestinal, nos pulmões, nos rins e no coração.

Pele. A grande maioria dos pacientes apresenta atrofia esclerótica difusa da pele, em geral começando nos dedos e nas regiões distais dos membros superiores, estendendo-se proximalmente para a porção superior dos braços, ombros, pescoço e face. Nos estágios iniciais, as áreas de pele afetada apresentam-se algo edematosas, com aparência massuda. Os achados histológicos incluem edema e infiltração perivascular contendo células T CD4+. Os capilares e as artérias menores (até 500 μm de diâmetro) podem apresentar espessamento da membrana basal, dano das células endoteliais e oclusão parcial. Com a progressão da doença, a fase edematosa é substituída por fibrose progressiva da derme, que se torna muito presa às estruturas subcutâneas. Há aumento acentuado do colágeno compacto na derme associado a afinamento da epiderme, atrofia dos anexos cutâneos e espessamento hialino da parede das arteríolas e capilares da derme (Fig. 4-22, A, B). Podem ocorrer calcificações focais e, algumas vezes, difusas, sobretudo nos pacientes com síndrome de CREST. Nos estágios avançados, os dedos vão afinando nas pontas, dando aparência de garra, com limitação da mobilidade articular (Fig. 4-22, C), e a face se torna uma máscara rígida. A perda do suprimento de sangue pode levar ao desenvolvimento de ulcerações cutâneas e alterações atróficas nas falanges terminais, incluindo a autoamputação.

Trato Gastrointestinal. O trato gastrointestinal é afetado em cerca de 90% dos pacientes. Atrofia progressiva e substituição da camada muscular por colágeno fibroso pode ocorrer em qualquer nível, mas é mais grave no esôfago, onde os dois terços distais adquirem ausência quase total de flexibilidade, semelhante a uma mangueira de borracha. A disfunção associada do esfíncter esofagiano inferior causa refluxo gastroesofágico e suas complicações, incluindo metaplasia de Barrett (Capítulo 14) e estenose. A espessura da mucosa está diminuída, podendo apresentar ulcerações, e há um depósito exagerado de colágeno na lâmina própria e submucosa. A

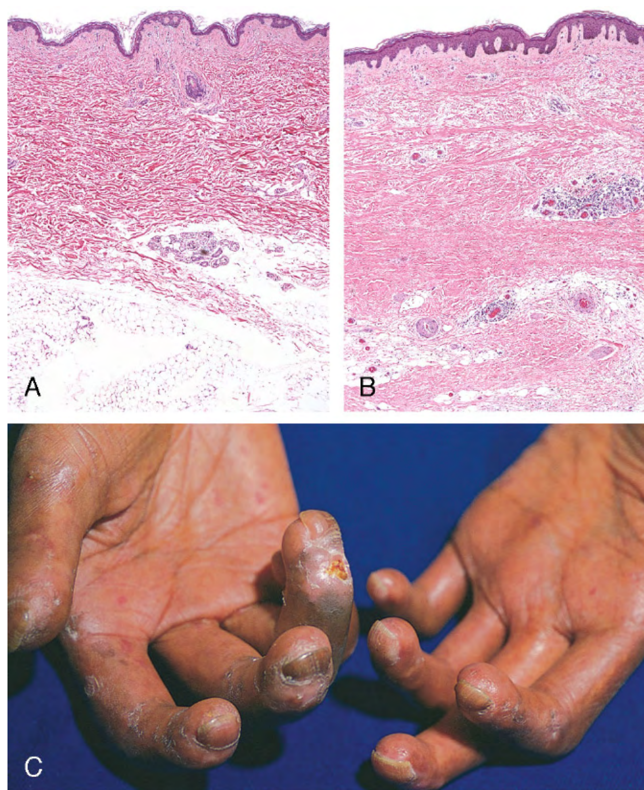


Figura 4-22 Esclerose sistêmica. **A**, Pele normal. **B**, Depósito extenso de colágeno denso na derme. **C**, A fibrose subcutânea acentuada imobilizou virtualmente os dedos, resultando em deformidade em flexão semelhante a uma garra de animal. A perda do suprimento sanguíneo levou ao desenvolvimento de ulcerações cutâneas.

(Cortesia do Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

perda das vilosidades e microvilosidades no intestino delgado é a base anatômica da síndrome de má absorção que se desenvolve em alguns pacientes afetados.

Sistema Musculoesquelético. Hiperplasia e inflamação sinoviais são comuns nos estágios iniciais da doença, sendo seguidas de fibrose. Apesar de essas alterações serem similares às que ocorrem na AR, a destruição da articulação não é comum na ES. Número pequeno de pacientes (cerca de 10%) pode desenvolver miosite inflamatória difícil de distinguir da polimiosite.

Pulmões. Os pulmões são afetados em mais de 50% dos pacientes; pode se manifestar como hipertensão pulmonar e/ou fibrose intersticial. O vasoespasmo pulmonar resultante da disfunção do endotélio vascular pulmonar é considerado importante para a patogenia da hipertensão pulmonar. Quando presente, a fibrose pulmonar não pode ser diferenciada da fibrose pulmonar idiopática (Capítulo 12).

Rins. Anormalidades renais ocorrem em dois terços dos pacientes com ES, sendo típica sua associação com o espessamento da parede vascular das artérias interlobulares (150-500 μm de diâmetro). Esses vasos apresentam proliferação das células da íntima e depósito de diversas glicoproteínas e mucopolissacarídeos ácidos. Apesar de semelhantes às alterações que ocorrem na hipertensão maligna, as alterações na ES se restringem aos vasos de 150-500 μm de diâmetro e não costumam estar associadas à hipertensão. A hipertensão ocorre em 30% dos pacientes, e em 20% deles apresenta evolução maligna (hipertensão maligna). Nos pacientes hipertensos, as alterações vasculares são mais pronunciadas e com frequência associadas à necrose fibrinoide das arteríolas relacionada a trombose e infarto. Esses pacientes morrem de insuficiência renal, que é responsável por cerca de metade dos óbitos nos pacientes com ES. Não há alterações glomerulares específicas.

Coração. Fibrose miocárdica, distribuída em placas, com espessamento das arteríolas intramiocárdicas, ocorre em um terço dos pacientes; ela é quase sempre causada por lesão microvascular e consequente isquemia (chamada de Raynaud cardíaco). Por causa das alterações pulmonares, o desenvolvimento de hipertrofia e insuficiência do ventrículo direito (*cor pulmonale*) é frequente.

Evolução Clínica

A SS afeta três vezes mais mulheres do que homens, com maior incidência na faixa de 50-60 anos de idade. Há uma sobreposição substancial da apresentação entre ES e AR, LES e dermatomiosite (ver adiante); *a manifestação característica da SS é o estreito envolvimento cutâneo*. Quase todos os pacientes desenvolvem o fenômeno de Raynaud, uma desordem vascular caracterizada pelo vasoespasmo reversível das artérias. Tipicamente, as mãos ficam brancas ao serem expostas ao frio, refletindo o vasoespasmo, seguido de coloração azulada, por causa de isquemia e cianose. Por fim, a cor muda para vermelho em consequência da vasodilatação reativa. A deposição progressiva de colágeno na pele ocasiona atrofia das mãos, com aumento da rigidez que evolui até a imobilização definitiva das articulações. A dificuldade de deglutição é consequência da fibrose esofagiana e consequente hipomotilidade. Eventualmente, a destruição da parede do esôfago causa atonia e dilatação. Pode ocorrer má absorção se a atrofia e a fibrose da submucosa e da camada muscular envolverem o intestino delgado. Dispneia e tosse crônica refletem as alterações pulmonares; com o envolvimento avançado dos pulmões, pode ocorrer o desenvolvimento de *hipertensão pulmonar secundária*, levando à insuficiência cardíaca direita. A disfunção renal secundária, não só à SS avançada como à hipertensão maligna concomitante, é frequentemente bastante acentuada.

A evolução clínica da SS é difícil de prever. Na maioria dos pacientes, a doença progride com lentidão por muitos anos, apesar de, na ausência de envolvimento renal, a expectativa de vida ser normal. A sobrevivência de 10 anos varia de 35-70%. As chances de sobrevivência são muito melhores para os pacientes com esclerodermia localizada que para aqueles com doença progressiva difusa usual. A esclerodermia localizada, ou síndrome de CREST, frequentemente tem o fenômeno de Raynaud como manifestação presente. Ela está associada ao envolvimento limitado da pele, confinado aos dedos e à face, e essas duas manifestações podem estar presentes por muitos anos antes do desenvolvimento de lesões viscerais.

RESUMO

Esclerose Sistêmica

- A SS (muitas vezes chamada de esclerodermia) é caracterizada pela fibrose progressiva envolvendo pele, trato gastrointestinal e outros tecidos.

- A fibrose pode ser resultado da ativação dos fibroblastos pelas citocinas produzidas pelas células T, mas o fator que desencadeia respostas das células T ainda é desconhecido.
- É comum a presença de lesão endotelial e doença vascular nas lesões da SS, causando isquemia crônica, mas a patogenia da lesão vascular é desconhecida.

Miopatias Inflamatórias

Miopatias inflamatórias formam um grupo heterogêneo de doenças raras caracterizadas por lesão muscular imunomediada e inflamação. Com base nas características clínicas, morfológicas e imunológicas, três distúrbios — polimiosite, dermatomiosite e miosite por corpo de inclusão — foram descritas. Elas serão discutidas no Capítulo 21.

Doença Mista do Tecido Conjuntivo

A expressão *doença mista do tecido conjuntivo* se refere a um espectro de processos patológicos em pacientes que apresentam várias manifestações sugestivas de LES, polimiosite e ES; eles também apresentam títulos altos de anticorpos contra um antígeno RNP chamado de U1RNP. A baixa incidência de doença renal e uma resposta extremamente boa aos corticosteroides indicam bom prognóstico a longo prazo.

A doença mista do tecido conjuntivo pode se apresentar como artrite, edema das mãos, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofagiana, miosite, leucopenia e anemia, febre, linfadenopatia e/ou hipergamaglobulinemia. Em virtude dessas manifestações que se sobrepõem, não está claro se a doença mista do tecido conjuntivo é uma doença distinta ou representa tipos heterogêneos de LES, esclerose sistêmica e polimiosite; a maior parte dos especialistas não a considera uma entidade específica.

Poliarterite Nodosa e Outras Vasculites

A poliarterite nodosa pertence ao grupo de doenças caracterizadas pela inflamação necrosante da parede dos vasos sanguíneos, provavelmente de origem imunológica. A denominação generalizada de *vasculite necrosante não infecciosa* diferencia essas condições daquelas atribuídas à infecção direta do vaso (p. ex., um abscesso) e enfatiza que qualquer tipo de vaso sanguíneo pode ser envolvido — artérias, arteríolas, veias ou capilares. Classificação e descrição detalhadas das vasculites são apresentadas no Capítulo 9.

Doença Relacionada com IgG4

A doença relacionada com IgG4 (IgG4-RD) é uma condição de reconhecimento recente fibroinflamatório caracterizado pela tendência em formar lesões do tipo tumorais em vários órgãos. O distúrbio é frequentemente, mas nem sempre, associado a elevadas concentrações de IgG4 sérico. No entanto, o aumento do número de plasmócitos produtores de IgG4 (ou o aumento da IgG4 em relação à IgG total) no tecido é uma condição *sine qua non* para essa desordem. Apesar de reconhecida apenas recentemente, quando manifestações extrapancreáticas foram identificadas em pacientes com pancreatite autoimune, a IgG4-RD já foi descrita praticamente em todos os órgãos do sistema: árvore biliar, glândulas salivares, tecidos periorbitais, rins, pulmões, linfonodos, meninges, aorta, mama, próstata, tireoide, pericárdio e pele. As características histopatológicas suportam semelhanças notáveis em todos os órgãos, independentemente do local da doença. Elas incluem um misto de infiltrado de células linfoides (células T, células B, plasmócitos), fibrose estoriforme, flebite obliterante e leve a moderada eosinofilia tecidual. As células B são tipicamente organizadas em centros germinativos, mas as células T — o tipo de células predominante — são distribuídas difusamente por toda a lesão. A proporção de IgG4 para IgG produzida por plasmócitos (determinada por imuno-histoquímica semiquantitativa) é frequentemente igual ou maior do que 50%.

Muitas condições médicas vistas a longo prazo como confinadas aos órgãos individuais são parte do espectro de IgG4-RD. Elas incluem a síndrome de Mikulicz (aumento e fibrose das glândulas salivares e lacrimais), tireoidite de Riedel, fibrose retroperitoneal idiopática, pancreatite autoimune e pseudotumor inflamatório da órbita, pulmões e rins, para citar alguns.

O papel da IgG4 na patogenia dessa condição não é totalmente compreendido. No entanto, o papel-chave das células B é suportado por estudos iniciais nos quais a depleção de células B por reagentes anticélulas B, como rituximabe, promovem benefício clínico. Não está claro se a doença é verdadeiramente autoimune em sua natureza, e nenhum autoantígeno marcado foi identificado.

REJEIÇÃO DOS TRANSPLANTES

A principal barreira para o transplante de órgãos de um indivíduo para outro da mesma espécie (chamado de *aloenxerto)* é a rejeição imunológica do tecido transplantado. A rejeição é um fenômeno complexo envolvendo reações de hipersensibilidade celular e mediada por anticorpos que destroem o enxerto. A chave para o sucesso dos transplantes tem sido o desenvolvimento de tratamentos que previnem ou minimizam a rejeição. A seguir, discutiremos como os enxertos são reconhecidos como estranhos e como são rejeitados.

Reconhecimento Imunológico dos Alotransplantes

A *rejeição aos alotransplantes é uma resposta às moléculas MHC*, que são tão polimórficas que é improvável que dois indivíduos em uma população mista expressem exatamente o mesmo conjunto de moléculas MHC (exceto, é claro, no caso de gêmeos idênticos). Há dois mecanismos principais pelos quais o sistema irnunológico reconhece e responde às moléculas MHC do enxerto (Fig. 4-23).

- *Reconhecimento direto.* As células T do hospedeiro reconhecem as moléculas MHC alogênicas (estranhas) expressas nas células do enxerto. O reconhecimento direto do MHC estranho parece violar a regra da restrição pelo MHC, a qual afirma que todas as células T em cada indivíduo são preparadas para reconhecer antígenos estranhos apresentados apenas pelas moléculas MHC daquele indivíduo. Foi sugerido que as moléculas alogênicas do MHC (com qualquer peptídeo ligado) mimetizam estruturalmente o MHC do indivíduo e peptídeo estranho e, portanto, o reconhecimento do MHC alogênico é essencialmente uma reação imunológica cruzada. Como as CDs no enxerto expressam altos níveis de MHC, assim como

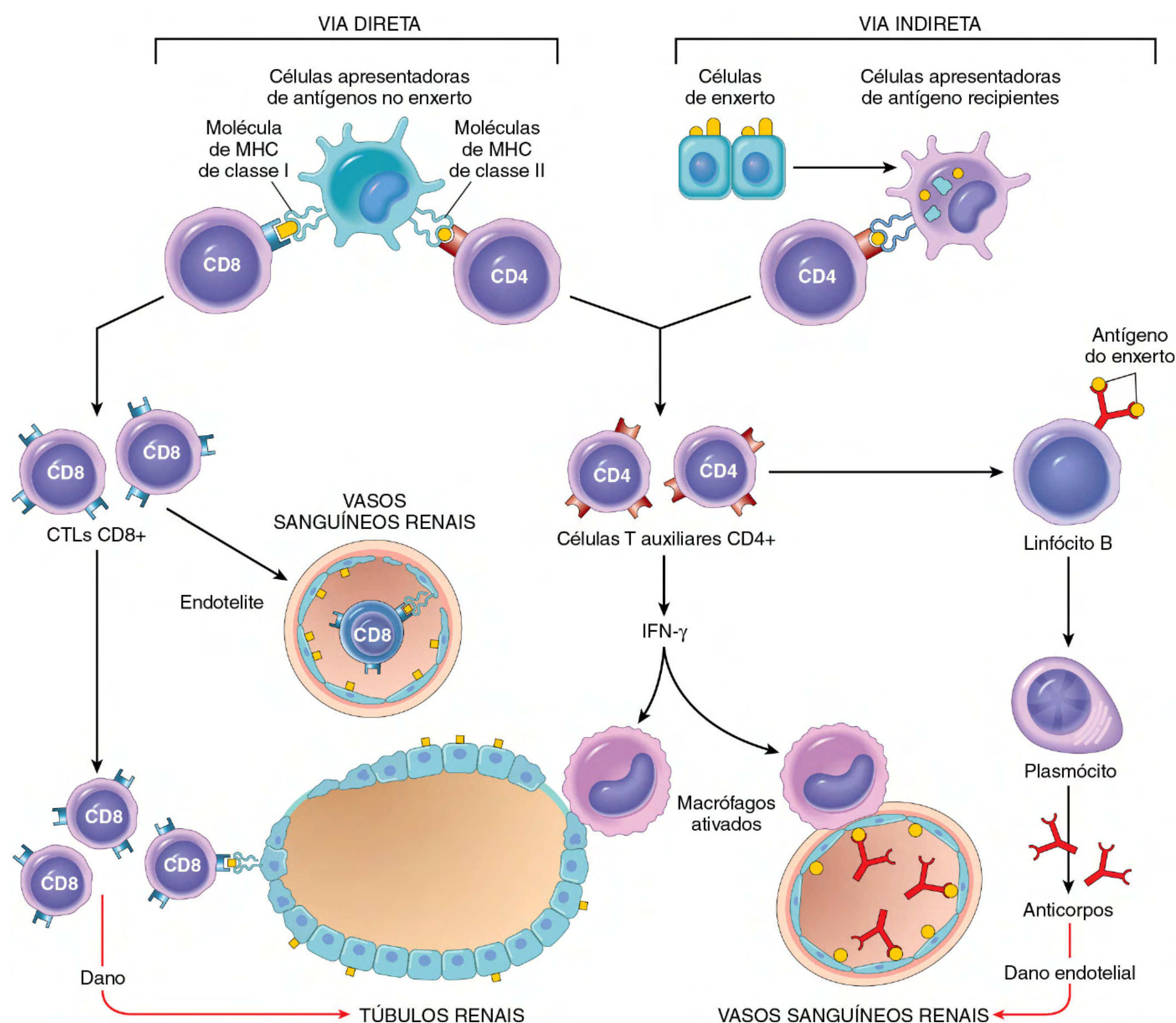


Figura 4-23 Reconhecimento e rejeição de aloenxertos. Na via direta, antígenos MHC das classes I e II do doador nas células apresentadoras de antígenos (APCs) do enxerto (associados a coestimuladores, que não são mostrados) são reconhecidos pelas células T citotóxicas CD8+ e células T auxiliares CD4+ do hospedeiro, respectivamente. As células CD4+ proliferam e produzem citocinas (p. ex., IFN-γ) que induzem dano tecidual por meio de uma reação local de hipersensibilidade retardada. As células T CD8+ que respondem aos antígenos do enxerto se diferenciam em CTLs, que destroem as células do enxerto. Na via indireta, antígenos do enxerto são apresentados pelas APCs do hospedeiro e células T CD4+ ativadas, que danificam o enxerto, por meio de uma reação local de hipersensibilidade retardada, estimulando os linfócitos B para que produzam anticorpos. IFN-γ, inferferon γ; MHC, complexo maior de histocompatibilidade.

moléculas coestimuladoras importantes, elas são as mais prováveis APCs no reconhecimento direto. A consequência mais importante do reconhecimento direto é a ativação das células T CD8+ do hospedeiro, que reconhecem as moléculas de MHC de classe I (HLA-A, B) no enxerto. Essas células T diferenciam-se em CTLs, que matam as células no enxerto. As células T auxiliares CD4+ do hospedeiro são estimuladas a proliferar e a produzir citocinas ao reconhecerem moléculas MHC da classe II (HLA-D) do doador, levando a uma resposta inflamatória.

- *Reconhecimento indireto.* Nesse caso, as células T CD4+ do hospedeiro reconhecem as moléculas MHC do doador depois que essas moléculas são capturadas, processadas e apresentadas pelas APCs do hospedeiro. Esse processo é semelhante ao processamento e apresentação fisiológicos de outros antígenos estranhos (p. ex., microbianos). As células T CD4+ ativadas então reconhecem as APCs expondo antígenos do enxerto e secretam citocinas que induzem a inflamação e dano ao enxerto. A via indireta também está envolvida na produção de anticorpos contra os aloantígenos; se esses antígenos forem proteínas, eles serão capturados pelas células B do hospedeiro e os peptídeos serão apresentados às células T auxiliares que, então, estimulam respostas de anticorpos.

Mecanismos Efetores da Rejeição dos Transplantes

As células T e os anticorpos que reagem ao enxerto estão envolvidos na rejeição da maioria dos aloenxertos de órgãos sólidos (Fig. 4-23).

Rejeição Mediada pelas Células T

As CTLs destroem células no tecido transplantado, causando morte das células parenquimatosas e, talvez mais importante, das células endoteliais (resultando em trombose e isquemia do enxerto). As células T CD4+ secretoras de citocinas desencadeiam as reações de HR com aumento da permeabilidade vascular e acúmulo local de células mononucleares (linfócitos e macrófagos). Os macrófagos ativados podem lesionar as células e os vasos do enxerto. A lesão microvascular também resulta em isquemia do tecido, contribuindo para a destruição do enxerto.

Rejeição Mediada por Anticorpos

Apesar de as células T serem de grande importância na rejeição de aloenxertos, os anticorpos também são mediadores de algumas formas de rejeição. Aloanticorpos contra as moléculas MHC do órgão transplantado e outros aloantígenos se ligam ao endotélio do enxerto, causando lesão (e trombose secundária) por meio da ativação do complemento e recrutamento de leucócitos. Superpostas ao dano vascular imunológico, a agregação plaquetária e a coagulação (causadas pela ativação do complemento) causam uma acentuação isquêmica à lesão.

A *rejeição hiperaguda* é uma forma especial de rejeição que ocorre na presença de *anticorpos antidoadores pré-formados* presentes na circulação do hospedeiro antes do transplante. Isso pode ocorrer em mulheres multíparas que possuem anticorpos anti-HLA contra antígenos paternos encontrados durante a gravidez ou em indivíduos expostos ao HLA estranho (plaquetas ou leucócitos) de transfusões sanguíneas prévias. Obviamente, tais anticorpos também podem estar presentes em um hospedeiro que rejeitou previamente um órgão transplantado. O transplante subsequente, nesse caso, resulta na rejeição imediata (minutos a horas), pois os anticorpos circulantes se ligam com rapidez ao endotélio do órgão transplantado, com a ativação complementar do complemento e trombose vascular. Com a prática atual de triagem de doadores potenciais para anticorpos anti-HLA pré-formados e compatibilidade (testando os receptores para a presença de anticorpos contra os linfócitos de um doador específico), a rejeição hiperaguda ocorre em menos de 0,4% dos transplantes.

MORFOLOGIA

Com base no decorrer do tempo e morfologia das reações de rejeição, elas têm sido classificadas em hiperaguda, aguda e crônica (Fig. 4-24). Essa classificação é útil para compreender o mecanismo de rejeição porque cada padrão é causado por um tipo diferente de reação imunológica dominante. A morfologia desses padrões é descrita no contexto de transplantes renais; no entanto, alterações semelhantes são encontradas em transplantes de outros órgãos vascularizados.

Rejeição Hiperaguda

A rejeição hiperaguda ocorre em minutos a algumas horas após o transplante em hospedeiro previamente sensibilizado, sendo tipicamente reconhecida pelo cirurgião logo depois que a anastomose vascular é completada. Em contraste com um rim transplantado que não foi rejeitado, recupera a coloração rosa e o turgor normais, e excreta urina prontamente, um rim com rejeição hiperaguda logo se torna cianótico, manchado e flácido, podendo excretar apenas algumas gotas de líquido sanguinolento. O quadro histológico é caracterizado por arterite e arteriolite agudas disseminadas, trombose vascular e necrose isquêmica resultantes da ligação de anticorpos pré-formados ao endotélio do enxerto. Praticamente todas as arteríolas e artérias exibem necrose fibrinoide aguda em suas paredes, com estreitamento ou oclusão de sua luz pela fibrina e restos celulares precipitados (Fig. 4-24, A).

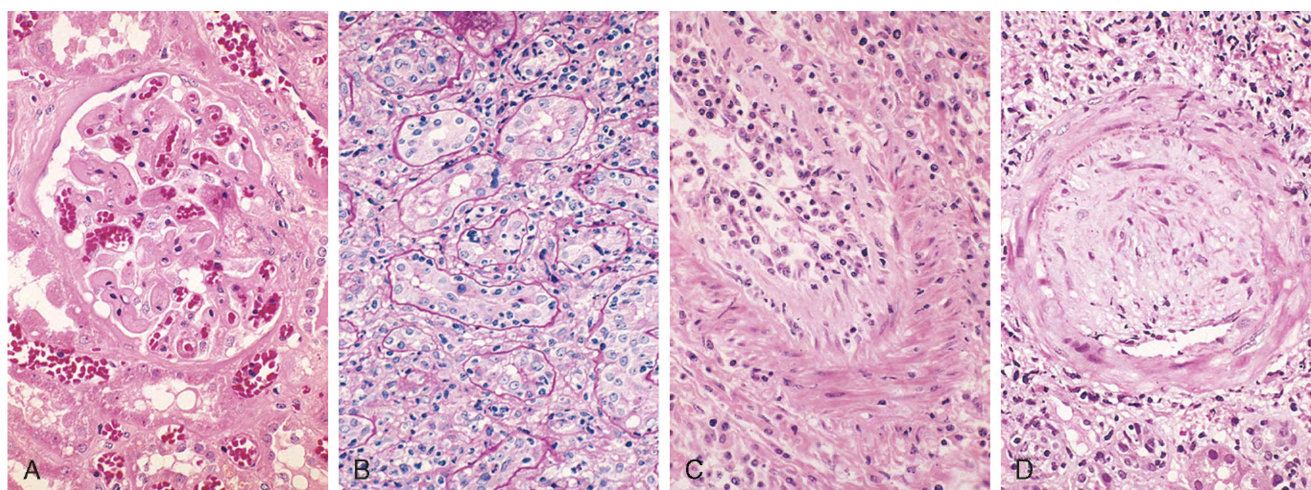


Figura 4-24 Padrões morfológicos da rejeição de enxertos. **A**, Rejeição hiperaguda de um alotransplante renal mostrando dano endotelial e trombos nos glomérulos. **B**, Rejeição celular aguda de um rim transplantado mostrando células inflamatórias no interstício e entre as células epiteliais dos túbulos. **C**, Rejeição humoral aguda de um transplante renal (vasculite de rejeição) com células inflamatórias e proliferação de células musculares lisas na íntima. **D**, Rejeição crônica em um rim transplantado que apresenta aterosclerose. A luz arterial é substituída pelo acúmulo de células musculares lisas e tecido conjuntivo na íntima.

(A–D, Cortesia do Dr. Helmut Rennke, Oepartment of Pathlogy, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.)

Rejeição Aguda

A rejeição aguda ocorre em hospedeiro não sensibilizado, alguns dias a semanas após o transplante, ou pode se desenvolver meses ou anos mais tarde, mesmo na presença de imunossopressão adequada. A rejeição aguda é causada por mecanismos celulares e humorais, e em qualquer paciente pode haver prevalência de um ou de outro, ou ambos podem estar presentes. Sob o aspecto histológico, a rejeição celular é marcada por infiltrado intersticial mononuclear com edema e lesão parenquimatosa, enquanto a rejeição humoral é associada à vasculite.

A **rejeição celular aguda** é vista mais comumente nos primeiros meses após o transplante, sendo tipicamente acompanhada de sinais clínicos de insuficiência renal. Histologicamente, ocorre infiltração extensa de células T CD4+ e CD8+ com edema e hemorragia intersticial leve (Fig. 4-24, B). Os capilares glomerulares e peritubulares contêm grande número de células mononucleares que também invadem os túbulos, causando necrose tubular focal. Além da lesão tubular, as células T CD8+ também podem danificar o endotélio, causando endotelite. A ciclosporina (um agente imunossupressor muito utilizado) também é nefrotóxica e causa depósitos arteriolares hialinos. A biópsia renal é usada para distinguir a reação de toxicidade medicamentosa. O reconhecimento correto da rejeição celular é importante porque os pacientes respondem prontamente a um aumento da terapia imunossupressora.

A **rejeição humoral aguda** (vasculite da rejeição) causada por anticorpos antidoador também pode estar presente na rejeição aguda. As lesões histológicas podem assumir a forma de vasculite necrosante com necrose de células endoteliais; infiltração neutrofílica; depósito de anticorpos, complemento e fibrina; e trombose. Essas lesões podem estar associadas à necrose isquêmica do parênquima renal. Em muitos casos, a vasculite é menos aguda, sendo caracterizada por espessamento acentuado da íntima pela proliferação de fibroblastos, miócitos e macrófagos espumosos (Fig. 4-24, C). O estreitamento resultante das arteríolas pode causar infarto ou atrofia do córtex renal. As lesões vasculares proliferativas mimetizam o espessamento aterosclerótico e acredita-se que sejam causadas por citocinas que estimulam a proliferação de células musculares lisas. O deposito local de produtos da degradação do complemento (especificamente C4d) é utilizado para detectar a rejeição mediada por anticorpos dos transplantes renais.

Rejeição Crônica

Os pacientes se apresentam com rejeição crônica, clinicamente, meses a anos após o transplante, com aumento progressivo dos níveis séricos de creatinina (um índice de disfunção renal) em um período de 4-6 meses. A rejeição crônica é dominada por alterações vasculares, fibrose intersticial e perda do parênquima renal; tipicamente, ocorrem apenas infiltrados celulares parenquimatosos leves ou até mesmo ausência de infiltrados. Há predominância da ocorrência de alterações vasculares nas artérias e arteríolas que exibem proliferação das células musculares lisas da íntima e síntese da matriz extracelular (Fig. 4-24, D). Essas lesões comprometem a perfusão vascular, resultando em isquemia, manifestada pela perda ou hialinização dos glomérulos, fibrose intersticial e atrofia tubular. A lesão vascular pode ser causada pelas citosinas liberadas pelas células T ativadas que atuam nas células da parede vascular, podendo ser o estágio final da arterite proliferativa descrita anteriormente.

RESUMO

Reconhecimento e Rejeição de Órgãos Transplantados (Aloenxertos)

- A resposta da rejeição aos transplantes é iniciada, sobretudo, pelas células T do hospedeiro que reconhecem os antígenos HLA estranhos do enxerto, de forma direta (nas APCs do enxerto) ou indireta (após captura e apresentação pelas APCs do hospedeiro).
- Tipos e mecanismos de rejeição compreendem:
  - *Rejeição hiperaguda:* Anticorpos antidoador pré-formados se ligam ao endotélio do enxerto logo após o transplante, causando trombose, dano isquêmico e insuficiência imediata do enxerto.
  - *Rejeição celular aguda:* As células T destroem o parênquima do órgão transplantado pela citotoxicidade e reações inflamatórias.
  - *Rejeição vascular aguda:* Células T e anticorpos danificam os vasos do enxerto.
  - *Rejeição crônica:* Dominada pela aterosclerose, é provável que esse tipo de rejeição seja causado pela reação das células T e secreção de citocinas, que induzem proliferação das células do músculo liso vascular, associada à fibrose do parênquima.

Métodos para Melhorar a Sobrevivência do Órgão Transplantado

Como as moléculas HLA são os principais alvos na rejeição do transplante, maior compatibilidade entre o doador e o recipiente melhora a sobrevida do enxerto. Os benefícios da compatibilidade HLA são mais acentuados nos transplantes de rins de doadores vivos, e a sobrevida aumenta com o maior número de *loci* compatíveis. Entretanto, com o aperfeiçoamento dos medicamentos imunossupressores, a compatibilidade HLA não é nem tentada em algumas situações, como nos transplantes de coração, pulmões e fígado; nesses casos, o recipiente normalmente precisa de um transplante de urgência, e outras considerações, como compatibilidade anatômica, têm maior importância prática.

A imunossupressão do receptor é uma necessidade em todos os transplantes de órgãos, exceto no caso de gêmeos idênticos. Atualmente, são usados fármacos como ciclosporina, a relatada FK506, mofetil micofenolato (MMF), rapamicina, azatioprina, corticosteroides, globulinas antilinfocitárias e anticorpos monoclonais (p. ex., anti-CD3 monoclonal). A ciclosporina e o FK506 suprimem a imunidade mediada pela célula T por meio da inibição da transcrição dos genes das citocinas, sobretudo o gene da IL-2. Apesar de a imunossupressão ter possibilitado o transplante de diversos órgãos, ainda se paga um preço por isso. A imunossupressão global leva a um aumento da suscetibilidade às infecções oportunistas por fungos, vírus e outras infecções. Esses pacientes também têm risco maior de desenvolver linfomas induzidos pelo vírus Epstein-Barr (EBV), carcinomas de células escamosas induzidos pelo papilomavírus humano e sarcoma de Kaposi (KS). Para superar os efeitos colaterais da imunossupressão, muitos esforços têm sido feitos para induzir uma tolerância das células T do receptor ao doador. Uma estratégia consiste em prevenir que as células T do hospedeiro recebam sinais coestimuladores das CDs do doador durante a fase inicial de

sensibilização. Isso pode ser conseguido pela administração de agentes que interrompem a interação entre as moléculas B7 nas CDs do enxerto e os receptores CD28 nas células T dos hospedeiros. Isso interrompe o segundo sinal para a ativação das células T, induzindo a apoptose ou tornando as células T não responsivas, sob o aspecto funcional. A melhora na terapia imunossupressora levou à melhora da sobrevivência de enxertos e a rejeição aguda tornou-se uma preocupação a menos, especialmente para enxertos renais e do coração. A rejeição crônica continua sendo um problema grave, no entanto, especialmente porque responde muito menos eficazmente do que a rejeição aguda a agentes imunossupressores disponíveis.

Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas

O transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSC) é utilizado como tratamento de malignidades hematopoiéticas e algumas não hematopoiéticas, anemia aplástica e certas desordens hereditárias, particularmente estados de deficiências imunológicas e formas severas de talassemia. As células-tronco hematopoiéticas em geral são obtidas de um doador de medula óssea, mas agora são cada vez mais colhidas a partir do sangue periférico após a mobilização com administração de fatores de crescimento hematopoiéticos. O paciente recebe quimioterapia e/ou radioterapia para destruir as células malignas (p. ex., na leucemia) e para criar um leito para o enxerto; a seguir, as células-tronco são infundidas no sangue periférico e se destinam a seus nichos na medula óssea. A rejeição de transplantes alogênicos de medula óssea parece ser mediada por uma combinação das células T e NK do hospedeiro resistentes à radioterapia e quimioterapia. Dois problemas principais complicam esse tipo de transplante: a doença enxerto *versus* hospedeiro (CVHD) e a deficiência do sistema imunológico.

Doença enxerto* versus *hospedeiro (GVHD). *O*corre quando células T imunologicamente competentes (ou seus precursores) são transplantadas em um paciente com deficiência imunológica. Apesar de a GVHD ser mais frequente no transplante alogênico de medula óssea (em geral envolvendo pequenas incompatibilidades entre o doador e o paciente), ela também pode ocorrer após o transplante de órgãos sólidos ricos em células linfoides (p. ex., o fígado) ou após a transfusão de sangue não irradiado. Quando um paciente recebe um transplante alogênico de medula óssea, o hospedeiro não pode rejeitar o enxerto, mas células T presentes na medula óssea do doador reconhecem o tecido do paciente como "estranho", reagindo contra ele. Isso resulta na ativação das células T CD4+ e CD8+, causando inflamação e morte das células do hospedeiro.

- A *GVHD aguda* (que ocorre dias ou semanas após o transplante) causa necrose de células epiteliais em três órgãos principais: fígado, pele e intestino. A destruição dos ductos biliares pequenos causa icterícia, enquanto a ulceração da mucosa intestinal resulta em diarreia sanguinolenta. O envolvimento cutâneo se manifesta por um exantema generalizado.
- A *GVHD crônica* pode ocorrer após a síndrome aguda ou ser insidiosa. Esses pacientes desenvolvem lesões cutâneas semelhantes à esclerose sistêmica (discutida adiante) e manifestações que mimetizam outras desordens autoimunes.

A GVHD é uma complicação potencialmente fatal que pode ser minimizada, mas não eliminada, pela compatibilidade do HLA. Outra solução potencial inclui a depleção das células T do doador antes do transplante. Esse protocolo provou ser uma faca de dois gumes: o risco de GVHD é diminuído, mas a incidência de insuficiência do enxerto e a recorrência de leucemia aumentam. Parece que células T multifuncionais, além de serem mediadoras da GVHD, também são necessárias para que o enxerto seja totalmente aceito pelo paciente e as células leucêmicas sejam eliminadas (chamado de efeito enxerto *versus* leucemia).

Imunodeficiências. São quase sempre de longa duração e ocorrem em pacientes que receberam transplante de medula óssea. Entre as diversas razões para sua ocorrência estão incluídas a reconstituição lenta do sistema imunológico do hospedeiro, que em geral é destruído ou suprimido, para permitir que o enxerto pegue, e requer muitos meses para a recuperação. Durante esse período vulnerável, os pacientes são suscetíveis a uma variedade de infecções, a maioria viral, como citomegalovírus (CMV) e infecções por EBV.

IMUNODEFICIÊNCIAS

As imunodeficiências podem ser causadas por defeitos hereditários que afetam o desenvolvimento do sistema imunológico ou podem resultar de efeitos secundários de outras doenças (p. ex., infecção, desnutrição, envelhecimento, imunossupressão, doenças autoimunes ou quimioterapia). *Do ponto de vista clínico, os pacientes com imunodeficiências têm maior suscetibilidade a infecções, assim como a determinados tipos de câncer.* O tipo de infecção em um paciente depende, sobretudo, do componente do sistema imunológico afetado. Pacientes com deficiências de imunoglobulinas, complemento ou células fagocitárias tipicamente apresentam infecções recorrentes com bactérias piogênicas, enquanto aqueles que têm deficiência na imunidade celular são suscetíveis a infecções causadas por vírus, fungos e bactérias intracelulares. Neste capítulo descrevemos algumas das imunodeficiências primárias mais importantes, seguidas da descrição detalhada da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), o exemplo mais devastador de imunodeficiência secundária.

Imunodeficiências Primárias (Congênitas)

As imunodeficiências primárias são raras (felizmente); todavia, elas contribuíram muito para o nosso entendimento a respeito do desenvolvimento e da função do sistema imunológico. A maioria das imunodeficiências primárias é geneticamente determinada e afeta a imunidade adaptativa (isto é, humoral ou celular) ou os mecanismos naturais de defesa do hospedeiro, incluindo as proteínas do complemento e células, como as células fagocitárias e NK. Deficiências na imunidade adaptativa costumam ser classificadas de acordo com o componente primário envolvido (isto é, células B, células T ou ambas); entretanto, por causa das interações entre os linfócitos T e B, essas distinções não são bem definidas. Por exemplo, é comum defeitos nas células T causarem uma deficiência na produção de anticorpos e, por isso, deficiências isoladas das células T podem ser indistinguíveis das deficiências combinadas de células T e B. A maioria das imunodeficiências primárias é detectada de forma precoce (entre seis meses e dois anos de idade), em geral porque as crianças são suscetíveis a infecções recorrentes. Um dos feitos mais importantes da biologia molecular moderna foi a identificação das bases genéticas de diversas imunodeficiências primárias (Fig. 4-25), estabelecendo as fundações para a substituição pela terapia genética no futuro.

Figura 4-25 Doenças de imunodeficiência primária. Desenvolvimento dos linfócitos e locais de bloqueio das doenças por imunodeficiências primárias. Os genes afetados em algumas desordens estão indicados em parênteses. ADA, adenosina desaminase; CD40L, ligante do CD40 (também conhecido como CD154); ICV, imunodeficiência comum variável; IDCG, imunodeficiência combinada grave.

Agamaglobulinemia Ligada ao X: Doença de Bruton

A agamaglobulinemia ligada ao X (XLA), ou doença de Bruton, é caracterizada pela incapacidade de as células pré-B se diferenciarem em células B; e, como o nome indica, há ausência de anticorpos (gamaglobulina) no sangue. Ela ocorre em uma frequência de uma em 100.000 crianças do sexo masculino. Durante o amadurecimento normal das células B, primeiro os genes da cadeia pesada das Ig são rearranjados e, a seguir, os da cadeia leve. Em cada estágio, são recebidos sinais de componentes expressos pelo receptor de antígenos que estimulam a continuação do desenvolvimento para o próximo estágio; esses sinais atuam como controle de qualidade, garantindo que as proteínas corretas do receptor sejam produzidas. Na XLA, o amadurecimento das células B é interrompido além do rearranjo inicial do gene da cadeia pesada devido a mutações em uma tirosina quinase associada ao receptor pré-célula B que está envolvida na transdução dos sinais do receptor pré-célula B. Essa quinase é chamada de tirosina quinase de Bruton (BTK). Quando não está funcional, o receptor pré -célula B não pode sinalizar para que as células progridam para os próximos estágios de desenvolvimento. Assim, como resultado, as cadeias leves das Ig não são produzidas e a molécula completa da Ig, contendo cadeias pesadas e leves, não pode ser produzida e transportada para a membrana celular, apesar de as cadeias pesadas estarem presentes no citoplasma. Como o BTK está localizado no cromossomo X, essa desordem afeta os homens.

Classicamente, essa doença é caracterizada por:

- Ausência ou número muito reduzido de células B na circulação associadas a níveis reduzidos de todas as classes de imunoglobulinas. O número de células pré-B na medula óssea pode ser normal ou reduzido.
- Os centros germinativos dos tecidos linfoides periféricos, incluindo linfonodos, placas de Peyer, apêndice e tonsilas, são subdesenvolvidos ou rudimentares.
- Ausência de plasmócitos no organismo.
- As respostas mediadas pelas células T estão normais.

A XLA só se torna aparente por volta dos seis meses de vida, quando as imunoglobulinas maternas são exauridas. Na maioria dos casos, infecções bacterianas recorrentes, como faringite aguda e crônica, sinusite, otite média, bronquite e pneumonia, sugerem um defeito imunológico. Os organismos causadores dessas infecções são, tipicamente, as bactérias que

são eliminadas através da opsonização e fagocitose (p. ex., *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Staphylococcus aureus).* Como os anticorpos são importantes para neutralizar os vírus, esses pacientes também são suscetíveis a determinadas infecções virais, sobretudo as causadas por enterovírus. A *Giardia lamblia*, um protozoário intestinal normalmente neutralizado pela IgA secretada, não pode ser eliminada, causando infecções persistentes. Felizmente, a terapia de reposição endovenosa com imunoglobulinas (IVIG) agrupadas do soro humano permite que a maioria dos pacientes combata infecções bacterianas de forma adequada. Os pacientes com XLA eliminam a maior parte das infecções virais, fúngicas e protozoárias, pois sua imunidade celular está intacta. Por motivos desconhecidos, doenças autoimunes (como a AR e a dermatomiosite) afetam até 20% dos pacientes com essa desordem.

Imunodeficiência Comum Variável

Imunodeficiência comum variável é um nome genérico para representar um grupo heterogêneo de desordens, caracterizadas por hipogamaglobulinemia, deficiência da resposta de anticorpos à infecção (ou vacinação) e suscetibilidade aumentada às infecções. As manifestações clínicas são superficialmente semelhantes às da XLA, mas a imunodeficiência comum variável afeta ambos os sexos igualmente, e o início dos sintomas ocorre bem mais tarde, na segunda ou terceira década de vida. Em geral, o diagnóstico é de exclusão (depois que outras causas de imunodeficiência são descartadas). A prevalência estimada da doença é de cerca de um em 50.000. Apesar de a maioria dos pacientes apresentar número normal de células B maduras, os plasmóciros estão ausentes, sugerindo um bloqueio na diferenciação das células B estimulada por antígenos. A produção defeituosa de anticorpos tem sido atribuída a defeitos intrínsecos das células B, deficiência do auxílio das células T ou excesso de atividade supressora das células T. Paradoxalmente, esses pacientes são mais suscetíveis ao desenvolvimento de uma variedade de desordens autoimunes (anemia hemolítica, anemia perniciosa), assim como tumores linfoides. O mecanismo subjacente da deficiência de anticorpos é variável (daí o nome). Alguns pacientes com essa doença apresentam mutações nos receptores das células B para determinados fatores de crescimento ou em moléculas envolvidas nas interações de células T e células B. No entanto, a base genética da maioria dos casos da doença não é conhecida.

Deficiência Isolada de IgA

A deficiência de IgA, a mais comum de todas as imunodeficiências primárias, afeta cerca de um em 700 indivíduos de cor branca. Lembre-se de que a IgA é a principal Ig das secreções das mucosas, estando envolvida na defesa dos tratos respiratório e gastrointestinal. Apesar de a maioria dos indivíduos com essa condição ser assintomática, o enfraquecimento das defesas das mucosas predispõe esses pacientes a infecções sinopulmonares recorrentes e diarreia. Ela também apresenta associação significativa (mas inexplicável) com doenças autoimunes. A patogenia da deficiência de IgA parece envolver um bloqueio na diferenciação terminal dos linIóciros que secretam essa imunoglobulina em plasmócitos; os níveis de IgM e de subclasses da IgG são normais ou elevados. A base molecular desse defeito ainda é desconhecida.

Síndrome de Hiper-IgM

Em uma resposta imunológica normal a antígenos proteicos, a IgM é a primeira Ig a ser produzida, seguida da elaboração sequencial de IgG, IgA e IgE. Como foi abordado anteriormente neste capítulo, o aparecimento ordenado dos diferentes tipos de anticorpos é chamado de mudança de classe da cadeia pesada (isótipo) e é importante para a geração de classes de anticorpos que possam ativar o complemento e/ou opsonizar patógenos bacterianos. A habilidade das células B produtoras de IgM para ativar a transcrição dos genes que codificam outros isotipos de Ig depende de determinadas citocinas, assim como dos sinais mediados pelo contato com as células T auxiliares CD4+. Esses sinais são fornecidos por meio da interação entre as moléculas CD40 nas células B e o CD40L (também chamado de CD154) expresso pelas células T auxiliares ativadas. *Os pacientes com a síndrome de hiper-IgM produzem níveis normais (ou aumentados) de IgM em resposta aos antígenos, mas não têm a capacidade de produzir IgG, IgA ou isotipos de IgE*; isso é causado por uma incapacidade das células T de induzirem a mudança de classe das células B. A anormalidade genética mais comum é uma mutação no gene que codifica o CD40L. Esse gene está localizado no cromossomo X; consequentemente, *em aproximadamente 70% dos casos, a síndrome de hiper-IgM é ligada ao X.* No restante dos casos, a mutação afeta o CD40 ou outra molécula qualquer envolvida na mudança de classe, sobretudo uma enzima denominada desaminase induzida por ativação. Além disso, a um defeito na comutação da classe, naqueles com mutações CD40 ou CD40L, há também muitas vezes um defeito na produção de anticorpos de alta afinidade porque o mesmo mecanismo é responsável pela maturação da afinidade da resposta por anticorpos.

Embora a doença seja diagnosticada e nomeada devido à anormalidade do anticorpo, em pacientes com mutações em CD40 ou CD40L existe também um defeito na imunidade mediada por células pelo fato de a interação CD40-CD40L ser crítica para a ativação das células T auxiliares mediada por macrófagos, a reação central da imunidade celular. Pacientes do sexo masculino com a forma ligada ao X da síndrome de hiper-IgM apresentam infecções piogênicas recorrentes devido aos baixos níveis de anticorpos IgG que opsonizam esses patógenos. Esses pacientes também são suscetíveis a uma variedade de patógenos intracelulares que normalmente são combatidos pela imunidade celular, incluindo *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente chamado de *Pneumocystis carinii).*

Hipoplasia do Timo: Síndrome de DiGeorge

A síndrome de DiGeorge resulta de um defeito congênito no desenvolvimento do timo, com deficiência no amadurecimento das células T. Nessa desordem, as células T estão ausentes dos linfonodos, baço e sangue periférico, e os lactentes afetados são extremamente vulneráveis a infecções por vírus, fungos e protozoários. Os pacientes também são suscetíveis a infecções causadas por bactérias intracelulares em virtude da imunidade celular defeituosa. As células B e as imunoglobulinas séricas não costumam ser afetadas.

Essa desordem é uma consequência de uma malformação congênita que afeta a terceira e a quarta bolsa faríngea — estruturas que dão origem ao timo, glândulas paratireoides e porções da face e arco da aorta. Portanto, além dos defeitos tímicos e das células T, também pode haver hipoplasia das glândulas paratireoides, resultando em tetania causada pela hipocalcemia, assim como anormalidades de desenvolvimento da linha média. Em 90% dos casos de síndrome de DiGeorge ocorre uma deleção no cromossomo 22q11, abordada no Capítulo 6. O transplante de tecido tímico tem alcançado sucesso em algumas crianças. Nos pacientes com defeitos parciais, a imunidade pode melhorar de forma espontânea com o passar dos anos.

Imunodeficiência Combinada Grave

A imunodeficiência combinada grave (IDCG) representa uma constelação de síndromes geneticamente distintas que têm em comum manifestações de deficiências das respostas imunológicas humoral e celular. As crianças afetadas são suscetíveis a infecções graves de repetição causadas por uma variedade de patógenos, incluindo bactérias, vírus, fungos e protozoários; infecções oportunistas por *Candida*, *Pneumocystis*, CMV e *Pseudomonas*. Esses agentes causam afecções graves (e ocasionalmente fatais). A prevalência dessas doenças é de aproximadamente um em 65.000 a um em 100.000, e a frequência é 20-30 vezes maior nas populações nativas americanas.

A despeito das manifestações clínicas em comum, os defeitos em cada paciente são diversos. Algumas formas de IDCG são causadas por um único defeito que afeta tanto as células T quanto as B, enquanto outras podem resultar de um déficit primário das células T e deficiência secundária da imunidade humoral. *Aproximadamente a metade dos casos é ligada ao X; eles são causados por mutações no gene que codifica a cadeia γ* comum aos receptores das citocinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Dessas citocinas, a IL-7 é a mais importante, pois é o fator de crescimento responsável por estimular a sobrevivência e a expansão dos precursores imaturos das células B e T nos órgãos linfoides geradores. Outros 40-50% dos casos de IDCG apresentam herança autossômica recessiva, e cerca da metade desses casos é causada por mutações na *adenosina desaminase* (*ADA*), uma enzima envolvida no metabolismo das purinas. Sua deficiência causa acúmulo de adenosina e metabólitos do trifosfato de desoxiadenosina que inibem a síntese de DNA e são tóxicos para os linfócitos. Os outros casos de IDCG autossômica recessiva são atribuídos a defeitos em outra via do metabolismo das purinas, falha primária na expressão do MHC da classe 11 ou mutações nos genes que codificam a recombinase, responsável pelo rearranjo dos genes do receptor de antígenos de linfócitos.

Nas duas formas mais comuns de IDCG (mutação na cadeia γ comum do receptor de citocinas e deficiência de ADA), o timo apresenta-se hipoplásico. Os linfonados e tecidos linfoides (p. ex., nas tonsilas, intestino e apêndice) são atróficos e não têm centros germinativos de células B nem zonas paracorticais de células T. Pacientes afetados podem apresentar linfopenia acentuada, com deficiência de células T e B; outros podem ter número aumentado de células T imaturas e/ou grande número de células B não funcionais por causa da ausência do auxílio da célula T. Os pacientes com IDCG são frequentemente tratados com transplante de medula óssea. A IDCG ligada ao X é a primeira doença na qual a terapia genética foi usada com sucesso na substituição do gene alterado, mas a abordagem está sendo reavaliada, pois alguns dos pacientes que receberam esse tratamento desenvolveram leucemia de células T, provavelmente porque o gene introduzido se inseriu perto de um oncogene celular.

Defeitos na Ativação de Linfócitos

Raros pacientes com mutações em genes necessários para a ativação de células T vêm sendo identificados e manifestam defeito da imunidade celular ou um fenótipo semelhante de SCID. Um dos mais interessantes é uma mutação em um fator de transcrição que é requerido para a resposta T_H17. As manifestações da doença resultantes incluem infecções fúngicas (e, ocasionalmente, bacterianas) na pele e candidíase crônica mucocutânea. Em contraste, as mutações em genes envolvidos na resposta de T_H1 resultam na suscetibilidade a infecções por micobactérias atípicas. Essas observações reforçam a importância das células T_H17 para a defesa contra infecções fúngicas e de células T_H1 para combater infecções bacterianas intracelulares. Mutações em genes que codificam proteínas de canais de cálcio e outros componentes de sinalização de células T também têm sido descritas.

Imunodeficiência com Trombocitopenia e Eczema: Síndrome de Wiskott-Aldrich

A síndrome de Wiskott-Aldrich é uma doença de herança recessiva ligada ao X, *caracterizada por trombocitopenia, eczema e vulnerabilidade acentuada a infecções recorrentes,* culminando na morte precoce do paciente; o transplante de medula óssea é o único tratamento disponível. Essa síndrome é curiosa, pois a apresentação clínica e déficits imunológicos são difíceis de explicar com base no defeito genético conhecido. A princípio, o timo está normal, mas há profunda depleção progressiva, relacionada com a idade, dos linfócitos T no sangue periférico e linfonodos, e a consequente perda da imunidade celular. Além disso, os pacientes não realizam uma resposta efetiva por anticorpos contra antígenos polissacarídicos de maneira eficaz, sendo suscetíveis a infecções com bactérias piogênicas encapsuladas. Os pacientes afetados também apresentam predisposição para desenvolver linfomas. O gene responsável encontra-se no cromossomo X e codifica uma proteína (proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich) que liga diversos receptores de membrana ao citoesqueleto. Apesar de o mecanismo ser desconhecido, um defeito nessa proteína pode levar a uma morfologia celular alterada (incluindo alteração no formato das plaquetas) ou sinais de ativação dependentes do citoesqueleto defeituosos nos linfócitos e outros leucócitos, com adesão intercelular e migração leucocitária anormais.

Deficiências Genéticas dos Componentes da Imunidade Natural

Diversos defeitos genéticos vêm demostrando afetar moléculas ou células importantes na resposta inicial do sistema imunológico natural aos microrganismos.

Proteínas do Complemento

Como já abordado neste capítulo e no Capítulo 2, os componentes do complemento são importantes para as respostas inflamatória e imunológica. Por isso, deficiências hereditárias de componentes do complemento, sobretudo C3 (crítico para as vias clássica e alternativa), resultam em aumento na suscetibilidade a infecções com bactérias piogênicas. As deficiências hereditárias de C1q, C2 e C4 não tornam o indivíduo suscetível a infecções, mas elevam o risco de desenvolver doença mediada por complexos imunes (p. ex., LES), possivelmente pela deficiência na eliminação de células apoptóticas ou complexos antígeno-anticorpo da circulação. Deficiências dos componentes posteriores da via clássica do complemento (C5 a C9) resultam em infecções recorrentes com *Neisseria* (gonococos, meningococos), mas, curiosamente, não com outros microrganismos. A ausência da proteína reguladora inibidora de C1 permite a ativação desenfreada de C1, com geração a jusante de mediadores vasoativos do complemento, resultando no angioedema hereditário que afeta a pele e/ou mucosas.

Células Fagocitárias

São conhecidos diversos defeitos congênitos envolvendo as células fagocitárias. Eles incluem defeitos na enzima oxidase fagocitária (NADPH oxidase), a causa da doença granulomatosa crônica, e defeitos nos ligantes das integrinas e selectinas,

causando deficiências na adesão leucocitária. Essas desordens são descritas no Capítulo 2.

Outras Desordens Genéticas da Imunidade Inata

Mutações nos TLRs e suas vias de sinalização são bastante raras, mas o estudo dos distúrbios associados tem sido informativo. Uma das surpresas que emergiu a partir dessas doenças é a de que a deficiência imune é tipicamente muito restrita. Por exemplo, pacientes com mutações que afetam TLR3, que reconhece o RNA viral, desenvolvem encefalite por herpes simples recorrentes, e aqueles com mutações que afetam MyD88, as proteínas de sinalização a jusante de muitos TLRs, são suscetíveis a infecções bacterianas, especialmente doença grave pneumocócica pulmonar, mas nenhum sofre de múltiplas infecções disseminadas.

RESUMO

Doenças por Imunodeficiências Primárias (Congênitas)

- São causadas por mutações nos genes envolvidos no amadurecimento ou na função dos linfócitos ou na imunidade natural.
- Algumas das desordens mais comuns incluem:
  - *XLA*: falha no amadurecimento das células B, ausência de anticorpos; mutações no gene *BTK* que codifica a tirosina quinase da célula B, necessária para sinais de amadurecimento dos receptores das células pré-B e B.
  - *Imunodeficiência comum variável:* defeitos na produção de anticorpos; causa desconhecida na maioria dos casos.
  - *Deficiência seletiva de IgA:* produção deficiente de IgA; causa desconhecida.
  - *IDCG ligada ao* X: falhas no amadurecimento das células T e B; mutação na cadeia γ comum de um receptor de citocina, levando a falha na sinalização da IL-7 e linfopoese defeituosa.
  - *IDCG autossômica:* falha no desenvolvimento das células T, defeitos secundários na resposta dos anticorpos; cerca de 50% dos casos são causados por mutações no gene que codifica ADA, causando acúmulo de metabólitos tóxicos durante o amadurecimento e a proliferação dos linfócitos.
  - *Síndrome da hiper-IgM ligada ao* X: incapacidade de produzir anticorpos de alta afinidade de outras classes (IgG, IgA, IgE); mutação no gene que codifica CD40L.
- Apresentação clínica: aumento da suscetibilidade precoce a infecções.

Imunodeficiências Secundárias (Adquiridas)

As imunodeficiências secundárias a outras doenças ou terapias são muito mais comuns do que as desordens primárias (hereditárias). As imunodeficiências secundárias podem ser encontradas em pacientes com desnutrição, infecção, câncer, doença renal ou sarcoidose. Entretanto, as causas mais comuns de imunodeficiência são a supressão da medula óssea ou da função linfocitária induzida por algum tratamento.

A seguir discutiremos a doença da imunodeficiência secundária talvez mais importante, a AIDS, que se tornou uma das maiores aflições da humanidade.

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)

A AIDS é uma doença retroviral causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Ela é caracterizada por infecção e depleção dos linfócitos T CD4+ e imunossupressão acentuada, causando infecções oportunistas, neoplasias secundárias e manifestações neurológicas. Embora a AIDS tenha sido descrita pela primeira vez nos Estados Unidos, tem sido relatada em praticamente todos os países do mundo. No final de 2009, mais de 33 milhões de pessoas estavam vivendo com a infecção por HIV e AIDS, dos quais aproximadamente 70% estavam na África e 20% na Ásia, havendo quase dois milhões de casos diagnosticados e quase dois milhões de pessoas morreram da doença naquele ano, com um total de mais de 22 milhões de mortes desde que a epidemia foi reconhecida em 1981. Apesar de a maior parte das pessoas infectadas estarem na África, os aumentos mais rápidos na incidência da infecção na última década ocorreram nos países do Sudeste Asiático, incluindo Tailândia, Índia e Indonésia. As estatísticas são apenas um pouco melhor no mundo ocidental; por exemplo, cerca de um milhão de cidadãos americanos estão infectados (cerca de um em cada 300). Além disso, mais norte-americanos morreram de AIDS (mais de 500.000) do que nas duas guerras mundiais juntas, apesar de a taxa de mortalidade da AIDS continuar a declinar desde seu pico em 1995.

Em decorrência do trabalho combinado de vários cientistas e médicos, houve uma explosão de conhecimento sobre essa praga moderna. A evolução da pesquisa sobre a biologia do HIV tem sido tão rápida que qualquer livro sobre o assunto provavelmente já estará desatualizado quando for publicado. Mesmo assim, tentamos, a seguir, resumir a informação disponível sobre epidemiologia, etiologia, patogenia e manifestações clínicas dessa infecção.

Epidemiologia

Estudos epidemiológicos nos Estados Unidos identificaram cinco grupos de risco de desenvolver AIDS, que são semelhantes aos de outros países, exceto como mencionado na lista a seguir. *A transmissão do HIV ocorre em condições que facilitam a troca de sangue ou fluidos corporais que contêm o vírus ou células infectadas com o vírus.* Assim, as principais vias de infecção pelo HIV são contato sexual, inoculação parenteral e passagem do vírus de mães infectadas para os recém-nascidos. Em cerca de 10% dos casos, os fatores de risco são desconhecidos ou não foram relatados. A distribuição de casos listados a seguir se refere aos Estados Unidos.

- Homens que fazem sexo com outros homens constituem o maior grupo de indivíduos infectados, totalizando 48% dos casos relatados no período 2001-2004 e 56% dos homens infectados (aproximadamente 4% também são usuários de drogas endovenosas). Entretanto, a transmissão da AIDS nessa categoria está em declínio, com menos de 50% dos novos casos atribuídos ao contato homossexual masculino.
- O contato heterossexual de membros de outros grupos de risco representou 34% das infecções entre 2001-2004. Na África e na Ásia, representa o maior grupo de novas infecções, e a maioria dos novos casos é de mulheres que foram infectadas pelos seus parceiros masculinos.
- Usuários de drogas endovenosas sem história de homossexualismo representam o terceiro grande grupo, sendo responsáveis por 17% de todos os pacientes.
- Receptores de sangue e componentes sanguíneos (mas não hemofílicos) que receberam transfusões de sangue total infectado

pelo HIV ou componentes do sangue (p. ex., plaquetas, plasma) representam cerca de 1% dos pacientes.

- Hemofílicos, sobretudo aqueles que receberam grande quantidade de concentrado de fator VIII ou IX antes de 1985, representam menos de 1% dos casos.
- A epidemiologia da infecção pelo HIV e da AIDS é bem diferente nas crianças (diagnosticada em menores de 13 anos de idade). Cerca de 1% de todos os casos de AIDS ocorre nessa população, e a grande maioria (cerca de 90%) resulta da transmissão vertical da mãe infectada para o feto ou recém-nascido.

Transmissão Sexual. A transmissão sexual é a principal via de infecção em todo o mundo, sendo responsável por 75% de todos os casos de transmissão do HIV. Apesar de a maioria dos casos sexualmente transmissíveis nos Estados Unidos ainda ser decorrente do contato sexual entre homens com homens, a grande maioria das infecções pelo HIV transmitida sexualmente, em âmbito mundial, ocorre pela atividade heterossexual. Mesmo nos Estados Unidos, a taxa de elevação da transmissão heterossexual superou a transmissão por outras vias; essa disseminação é responsável pelo aumento acentuado de infecção pelo HIV nas parceiras sexuais de homens que são usuários de drogas endovenosas.

O vírus está presente no sêmen, tanto no meio extracelular quanto no interior de células inflamatórias mononucleares, e penetra o corpo através de ulcerações ou abrasões na mucosa. A transmissão viral pode ocorrer pela entrada direta do vírus ou de células infectadas nos vasos sanguíneos com solução de continuidade, em decorrência de trauma ou pela fagocitose pelas CDs das mucosas. É claro que todas as formas de transmissão são facilitadas pela presença concomitante de outras doenças sexualmente transmissíveis que causam ulcerações genitais, incluindo sífilis, cancinoide e herpes simples. A gonorreia e a *Chlamydia* também atuam como cofatores para a transmissão do HIV, basicamente pelo aumento de células inflamatórias no fluido seminal (presumivelrnente infectadas pelo HIV). Além da transmissão entre homens e entre um homem e uma mulher, o HIV está presente nas células vaginais e do colo do útero de mulheres infectadas, podendo ser transmitido da mulher para o homem, porém com eficácia oito vezes menor.

Transmissão Parenteral. A transmissão parenteral do HIV está bem documentada em três grupos diferentes: usuários de drogas endovenosas (o maior grupo), hemofílicos tratados com concentrados de fator VIII ou IX e pessoas que receberam transfusão de sangue. Entre os usuários de drogas endovenosas, a transmissão ocorre por meio de agulhas, seringas ou outros equipamentos contaminados com sangue contendo HIV.

A transmissão do HIV pela transfusão de sangue ou derivados do sangue, como concentrados de fator VIII liofilizado, foi eliminada por completo desde 1985. Quatro medidas de saúde pública são responsáveis por isso: testar o sangue e o plasma doados para detectar a presença do vírus, testes para o antígeno p24 (detectável antes do desenvolvimento de anticorpos), uso de calor para tratar os concentrados de fatores da coagulação e seleção de doadores com base na sua história. Com todas essas medidas, estima-se atualmente que uma em 1,5 milhão de doações de sangue é infectada pelo HIV e que 20 componentes do sangue HIV positivos derivados de 11 doações infecciosas são lançados a cada ano e poderiam infectar os destinatários. Com o advento dos testes de ácido nucleico, espera-se que esse risco já pequeno mostre declínio no futuro.

Transmissão da Mãe para o Recém-nascido. Conforme já mencionado, a transmissão vertical da mãe para o filho é a principal causa de AIDS em crianças. Três vias de transmissão estão envolvidas: no útero, pela transmissão transplacentária; intraparto, durante o parto; e, nos lactentes, pela ingestão do leite materno contaminado pelo vírus. Dessas, as vias transplacentária e intraparto são responsáveis pela maior parte dos casos. As taxas mundiais de transmissão vertical variam de 25-35%, com taxa de 15-25% nos Estados Unidos; as taxas de transmissão são maiores na presença de alta taxa viraI materna e/ou presença de corioamnionite, presumivelmente por aumentar o acúmulo de células inflamatórias na placenta.

Devido ao prognóstico sombrio da AIDS, o público leigo está preocupado, o que é justificável, com a disseminação da infecção pelo HIV fora dos grupos de risco conhecidos. Essa ansiedade pode ser esquecida, pois estudos detalhados indicam que a infecção pelo HIV não pode ser transmitida pelo contato pessoal casual em casa, no trabalho ou escola, além de não haver evidências convincentes da disseminação através da picada de insetos. Existe um risco pequeno, mas definitivo, de transmissão do HIV para profissionais da saúde. A conversão sorológica foi documentada após punção acidental com agulha ou exposição da pele com solução de continuidade ao sangue em acidentes laboratoriais, com taxa de cerca de 0,3% por exposição acidental. Em comparação, a taxa de conversão sorológica após a exposição acidental ao sangue contaminado com hepatite B gira em torno de 6-30%.

Etiologia e Patogenia

A AIDS é causada pelo HIV, um retrovírus humano pertencente à família lentivírus (que também inclui o vírus da imunodeficiência felina, o vírus da imunodeficiência símia, o vírus visna caprino e o vírus da anemia infecciosa equina). Duas formas diferentes sob o aspecto genético, mas antigenicamente relacionadas do HIV, chamadas de HIV-1 e HIV-2, foram isoladas de pacientes com AIDS. O HIV-1 é o tipo mais comum associado à AIDS nos Estados Unidos, Europa e África Central, enquanto o HIV-2 causa doença semelhante, sobretudo na África Ocidental. Testes específicos para o HIV-2 estão disponíveis, e o sangue colhido para doação é rotineiramente testado para o HIV-2. A discussão a seguir se refere basicamente ao HIV-1 e a doença causada por ele, mas, de forma geral, também é aplicável ao HIV-2.

Estrutura do HIV

Semelhante à maioria dos retrovírus, o vírion do HIV-1 é esférico e contém núcleo cônico eletrondenso cercado por um envelope lipídico derivado da membrana da célula hospedeira (Fig. 4-26). O núcleo do vírus contém: (1) p24, a proteína principal do capsídeo, (2) p7/p9, a proteína do capsídeo nuclear, (3) duas cópias do RNA do genoma e (4) três enzimas virais (protease, transcriptase reversa e integrase). A proteína p24 é o antígeno viral detectado com mais facilidade, sendo, portanto, o alvo para os anticorpos empregados para o diagnóstico da infecção pelo HIV no sangue. O núcleo viral é cercado por uma matriz proteica, denominada p17, localizada abaixo do envelope do vírion. O envelope viral é pontuado por duas glicoproteínas virais (gp120 e gp41), decisivas para que o HIV infecte as células. O genoma proviral HIV-1 contém os genes gag, pol e env, que codificam as diversas proteínas virais. Os produtos dos genes gag e pol são inicialmente traduzidos a proteínas precursoras grandes que devem ser clivadas pela protease viraI para produzir as proteínas maduras. Os fármacos mais efetivos na inibição da protease anti-HIV-1 previnem a

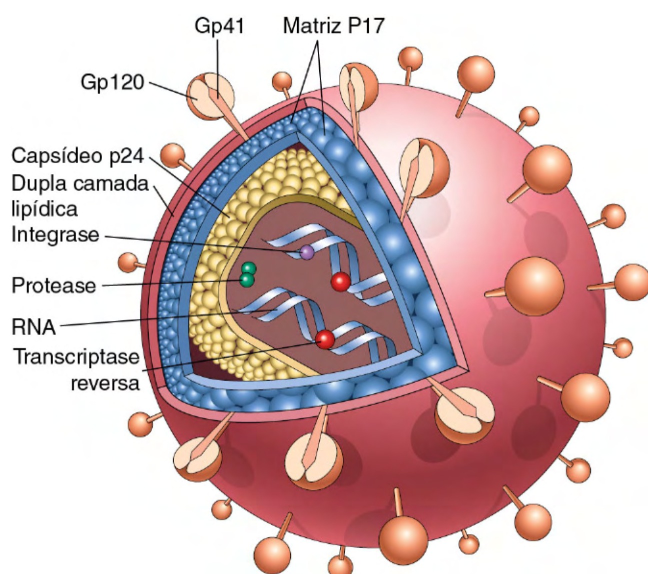


Figura 4-26 Estrutura do vírus da imunodeficiência humana (HIV). O vírion HIV-1. A partícula viral é coberta por uma camada dupla de lipídios, derivada da célula hospedeira, na qual se encontram as glicoproteínas virais gp41 e gp120.

montagem do vírus, inibindo a formação de proteínas virais maduras.

Além desses três genes-padrão, o HIV contém outros genes (que receberam nomes de três letras, como tat, rev, vif, nef, vpr e vpu) que regulam a síntese e a montagem das partículas virais. Os produtos de gene tat (transativador) são decisivos para a replicação viral, aumentando 1.000 vezes a transcrição dos genes virais. A proteína nef estimula a atividade de quinase intracelular (afetando a ativação da célula T, replicação e infectividade virais) e reduz a expressão de CD4 e moléculas MHC na superfície das células infectadas. A progressão da infecção pelo HIV *in vivo* depende do gene nef; cepas do vírus da imunodeficiência símia com mutações nos genes nef causam AIDS em macacos em taxa acentuadamente reduzida, e indivíduos infectados com uma cepa do HIV-1 com nef defeituoso apresentam carga viral baixa, com o desenvolvimento de AIDS substancialmente mais lento do que nas cepas não mutantes. Os produtos dos diversos genes reguladores são importantes para a patogenicidade do vírus, e diversas estratégias terapêuticas estão sendo desenvolvidas para bloquear sua ação.

Os sequenciamentos do ácido nucleico de diversos vírus isolados revelam variabilidade considerável em várias partes do genoma viral. Essa variabilidade se deve à fidelidade relativamente baixa da polimerase viral, com estimativas de um erro para cada 10^5 nucleotídeos replicados. As principais variações estão agrupadas em determinadas regiões das glicoproteínas do envelope. Como a resposta imunológica contra o HIV-1 é dirigida contra o seu envelope, essa variabilidade na estrutura antigênica representa uma grande barreira para o desenvolvimento de uma vacina.

Com base na análise genômica, o HIV-1 pode ser dividido em dois grupos, denominados M (*major*) e O (*outlier*). Os vírus do grupo M, a forma mais comum em todo o mundo, são divididos em subgrupos, designados de A a J. Cada grupo difere quanto a sua distribuição geográfica, com o grupo B sendo mais frequente no oeste da Europa e Estados Unidos, enquanto o E é mais comum na Tailândia. Além das homologias moleculares, esses grupos também diferem quanto a sua transmissão. Assim, no grupo E há predomínio da disseminação pelo contato heterossexual (homem para mulher), possivelmente devido a sua habilidade de infectar CDs subepiteliais da vagina. Por outro lado, os vírus do grupo B crescem pouco nas CDs, mas podem ser transmitidos pelos monócitos e linfócitos.

Ciclo de Vida do HIV

Os dois principais alvos da infecção pelo HIV são o sistema imunológico e o SNC. É mais fácil entender o ciclo de vida do vírus em relação a sua interação com o sistema imunológico.

A entrada do HIV nas células exige a presença da molécula CD4, que atua como receptor de alta afinidade para o vírus (Fig. 4-27). Isso explica o tropismo do vírus pelas células T CD4+ e sua habilidade para infectar outras células CD4+, sobretudo macrófagos e CDs. Entretanto, a ligação com o CD4 não é suficiente para que haja infecção; *o gp120 do envelope do HIV também deve se ligar a outras moléculas de superfície (correceptores) para facilitar sua entrada na célula.* Dois receptores de quimiocina, CCR5 e CXCR4, desempenham esse papel. O gp 120 do envelope (apresentando ligação não covalente com a proteína transmembrana gp41) se liga, de início, às moléculas CD4 (Fig. 4-27). Essa ligação causa uma alteração de conformação que expõe um novo local de reconhecimento na gp120 para os correceptores CXCR4 (principalmente nas células T) ou CCR5 (sobretudo nos macrófagos). O gp41 sofre uma alteração de conformação que permite sua inserção na membrana-alvo, e esse processo facilita a fusão do vírus com a célula. Após a fusão, o núcleo viral, contendo o genoma do HIV, entra no citoplasma da célula.

Os correceptores são componentes cruciais do processo de infecção do HIV, e sua descoberta esclareceu diversas observações inexplicáveis em relação ao tropismo do vírus. Sabia-se que cepas do HIV podiam ser classificadas de acordo com sua habilidade relativa para infeccionar macrófagos e/ou células T CD4+. Cepas trópicas para macrófagos (vírus R5) infectam monócitos/macrófagos e células T recém-isoladas do sangue periférico. As cepas trópicas para células T (vírus X4) infectam apenas linhagens de células T ativadas. Essa seletividade é explicada agora pelo uso seletivo de correceptores. As cepas R5 usam o CCR5 como correceptor e, como ele é expresso tanto por monócitos quanto pelas células T, essas células sucumbem à infecção pelas cepas R5. Por outro lado, as cepas X4 ligam-se ao CXCR4, que é expresso nas linhagens de células T (e não nos monócitos/macrófagos) e, por isso, apenas células T são suscetíveis. O interessante é que cerca de 90% das infecções pelo HIV são transmitidas, a princípio, pela cepa R5. Entretanto, durante a infecção, os vírus X4 gradualmente se acumulam; eles são virulentos e responsáveis pela depleção das células T, sobretudo na fase final de progressão rápida da doença. Acredita-se que, durante o curso da infecção, cepas R5 evoluem para cepas X4 como resultado de mutações nos genes que codificam gp120. Indivíduos com receptores CCR5 defeituosos (em americanos brancos, 20% são heterozigotos e 1% são homozigotos para o CCR5 mutante) são relativamente resistentes ao desenvolvimento da AIDS, a despeito da exposição repetida ao HIV *in vivo.* Por causa da importância da interação HIV-correceptor na patogenia da AIDS, prevenir essa interação pode ter grande importância terapêutica.

Uma vez internalizado, ocorre a transcrição reversa do genoma viral, ocasionando a formação do DNA complementar (cDNA). Nas células T em repouso, o cDNA proviral

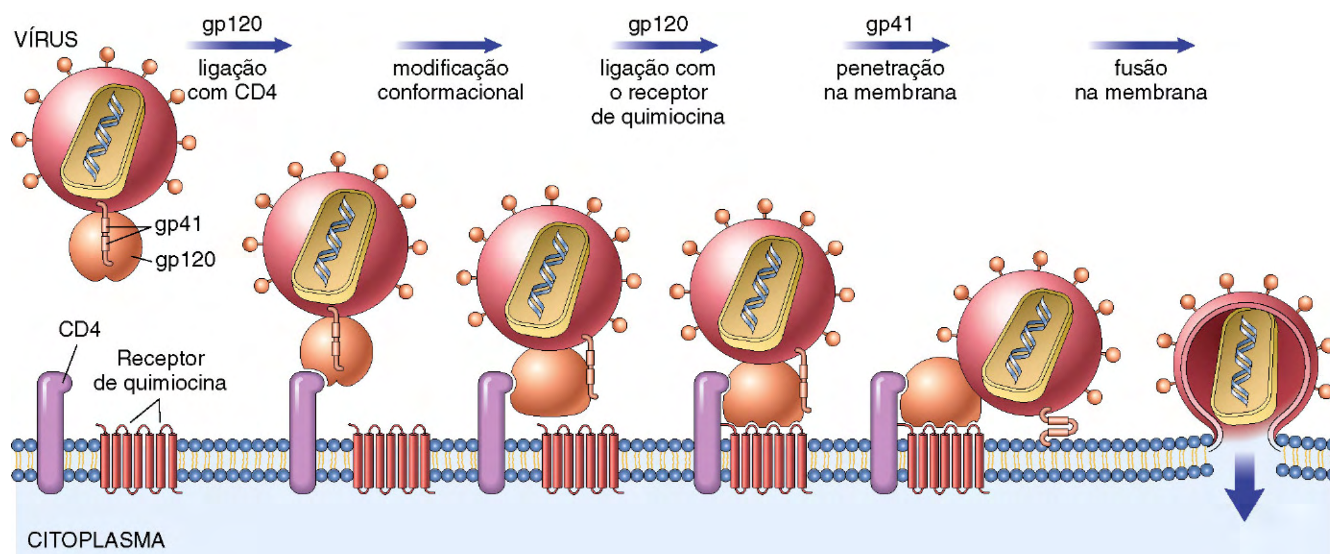


Figura 4-27 Base molecular da entrada do vírus da inunodeficiência humada (HIV) nas células. Interações com o CD4 e um receptor de quimiocina ("correceptor").
(Adaptada com permissão de Macmillan Publishers Ltd., de Wain-Hobson S: HIV. One on one meets two. Nature 384:117, copyright 1996.)

pode permanecer no citoplasma em forma epissômica linear. Entretanto, nas células T em proliferação, o cDNA entra no núcleo e se integra ao genoma da célula. Após a interação, o provírus permanece sem ser transcrito por meses ou anos e a infecção se torna *latente;* por outro lado, o DNA proviral pode ser transcrito para formar partículas virais completas que são liberadas por brotamenro da membrana celular. Essas infecções produtivas, associadas a extenso brotamento viral, levam à morte celular. É importante salientar que, apesar de o HIV-1 poder infectar células T em repouso, o início da transcrição do DNA proviral (e, consequentemente, da infecção produtiva) só ocorre quando a célula afetada é ativada pela exposição a antígenos ou citocinas. Assim, as respostas imunológicas a infecções e outros estímulos promovem a morte das células T infectadas pelo HIV.

Progressão da Infecção pelo HIV

A doença causada pelo HIV tem início com a infecção aguda, que só é controlada parcialmente pelo sistema imunológico do hospedeiro, e avança para a infecção crônica progressiva dos tecidos linfoides periféricos (Fig. 4-28). Os primeiros tipos celulares a serem infectados são as células T CD4+ de memória (que expressam CCR5) nos tecidos linfoides das mucosas. Como os tecidos das mucosas representam o maior reservatório de células T de memória, a destruição dessas células resulta em uma depleção considerável dos linfócitos.

A transição da fase aguda da infecção para a crônica é caracterizada pela disseminação do vírus, a viremia, e pelo desenvolvimento da resposta imunológica do hospedeiro. As DCs no epitélio do local de entrada do vírus capturam esses vírus e, a seguir, migram para os linfonodos. Uma vez nos tecidos linfoides, as células dendríticas passam o HIV para as células T CD4+ pelo contato celular direto. Dias após a exposição, a replicação viral pode ser detectada nos linfonodos. Essa replicação leva à viremia, durante a qual grande número de partículas virais está presente no sangue do paciente, acompanhada de uma síndrome aguda do HIV que inclui uma variedade de sinais e sintomas não específicos, típicos de diversas viroses. O vírus se dissemina através do corpo e infecciona as células T auxiliares, macrófagos e células dendríticas nos tecidos linfoides periféricos. Com a disseminação da infecção, o sistema imunológico desenvolve respostas imunológicas humoral e celular direcionadas contra os antígenos virais. Essa resposta imunológica controla parcialmente a infecção e a produção de vírus, refletida por uma redução na viremia a níveis baixos, mas detectáveis, cerca de 12 semanas após a exposição primária.

No próximo passo, a fase crônica da doença, os linfonodos e o baço são os locais em que ocorre replicação continuada do HIV e destruição celular (Fig. 4-28). Durante esse período da doença, o sistema imunológico permanece apto a lidar com a maioria dos patógenos infecciosos oportunistas, e pouca ou nenhuma manifestação da infecção pelo HIV está presente. Portanto, essa fase da doença pelo HIV é chamada de *período de latência clínica.* Apesar de a maioria das células T no sangue periférico não estar contaminada pelo vírus, a destruição das células T CD4+ nos tecidos linfoides progride de forma inexorável durante o período de latência, reduzindo seu número no sangue periférico. Mais de 90% das 10^{12} células T do corpo encontram-se nos tecidos linfoides, e estima-se que o HIV destrua até 1-2 $\times 10^9$ células T CD4+ por dia. No início da doença, o corpo continua a produzir novas células T CD4+ e, portanto, elas podem ser substituídas quase tão rapidamente quanto são destruídas. Nesse estágio, até 10% das células T CD4+ nos tecidos linfoides podem estar infectadas, mas o número de células T CD4+ infectadas na circulação em qualquer período pode ser menor que 0,1% do total de células T CD4+. Eventualmente, após um período de vários anos, o ciclo contínuo de infecção viral e destruição das células T leva a uma redução constante das células T CD4+ nos tecidos linfoides e na circulação.

Além da depleção de células T, descreveram-se anormalidades em diversos componentes do sistema imunológico, resumidas na Tabela 4-11. Adiante descrevemos os principais defeitos nas células imunológicas durante a evolução da infecção pelo HIV.

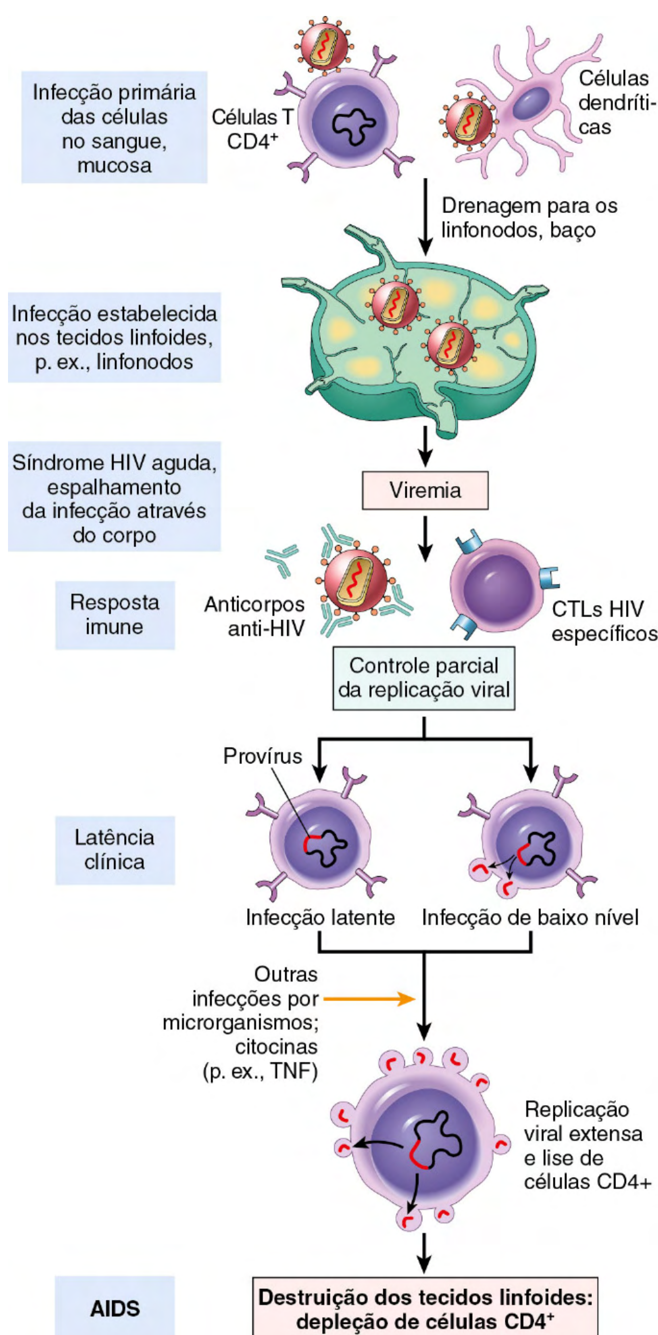


Figura 4-28 Patogenia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Inicialmente, o HIV infecta as células T e macrófagos diretamente ou é levado até essas células pelas células de Langerhans. A replicação viral nos linfonodos regionais acarreta viremia e colonização disseminada do tecido linfoide. A viremia é controlada pela resposta imunológica do hospedeiro (não é mostrada) e o paciente entra, então, em uma fase de latência clínica. Durante essa fase, a replicação viral nas células T e macrófagos continua inexoravelmente, apesar de ocorrer uma contenção imunológica limitada do vírus (não é mostrado). Há uma destruição gradual das células CD4+ pela infecção produtiva (ou outros mecanismos, não mostrados aqui). Finalmente, ocorre um declínio no número de células CD4+ e o paciente desenvolve sintomas de AIDS. Os macrófagos também são infectados pelo vírus no ínicio da infecção; eles não são lisados pelo HIV e transportam o vírus para os tecidos, sobretudo o cérebro.

Mecanismos de Depleção das Células T na Infecção pelo HIV

O principal mecanismo de perda de células T CD4+ é a infecção lítica dessas células e a destruição celular durante a replicação viral e a produção de vírions (Fig. 4-29). Da mesma forma que outros vírus citopáticos, o HIV interfere nas funções celulares o suficiente para causar a morte das células infectadas. Além da lise celular direta, outros mecanismos podem causar perda das células T:

- Perda dos precursores imaturos das células T CD4+ pela infecção direta das células progenitoras no timo ou pela infecção de células acessórias que secretam citocinas essenciais para o amadurecimento das células T CD4+. O resultado é a redução da produção de células T CD4+ maduras.
- A ativação crônica de células não infectadas por antígenos do HIV ou por outros microrganismos infecciosos concomitantes pode levar à apoptose das células T. Por causa dessa "morte induzida pela ativação" das células não infectadas, o número de células T que são destruídas pode ser muito maior do que o número de células T infectadas.
- A infecção de diversas células nos tecidos linfoides pode alterar a arquitetura normal, levando a uma anormalidade da resposta imunológica.
- A fusão de células infectadas e não infectadas causa a formação de sincício (células gigantes). Em cultura de tecido, o gp120 expresso pelas células com infecção produtiva se liga às moléculas CD40 das células T não infectadas seguido pela fusão celular, aumento do volume celular e morte em poucas horas. Essa propriedade de formar sincício está confinada às cepas X4 do vírus.

Tabela 4-11 Principais Anomalias da Função Imunológica na AIDS

Linfopenia
Causada, predominantemente, pela perda seletiva das células T auxiliares CD4+; inversão da razão CD4:CD8
Redução da Função das Células T *in Vivo*
Perda preferencial de células T ativadas e de memória Redução na hipersensibilidade retardada Suscetibilidade a infecções oportunistas Suscetibilidade a neoplasias
Alteração da Função das Células T *in Vitro*
Redução da proliferação em resposta a mitógenos, aloantígenos e antígenos solúveis Redução da citotoxicidade Redução da função de auxílio para a produção de anticorpos pelas células B Redução na produção de IL-2 E IFN-γ
Ativação das Células B Policlonais
Hipergamaglobulinemia e complexos imunes circulantes Incapacidade de desenvolver uma resposta de anticorpos a um antígeno novo Resposta fraca a sinais normais de ativação de células B *in vitro*
Alteração das Funções de Monócitos e Macrófagos
Diminuição da quimiotaxia e fagocitose Diminuição da expressão de antígenos HLA de classe II Dininuição da capacidade de apresentar antígenos a células T Aumento espontâneo da secreção de interleucina-1, fator de necrose tumoral, interleucina-6

HLA, antígeno leucocitário humano.

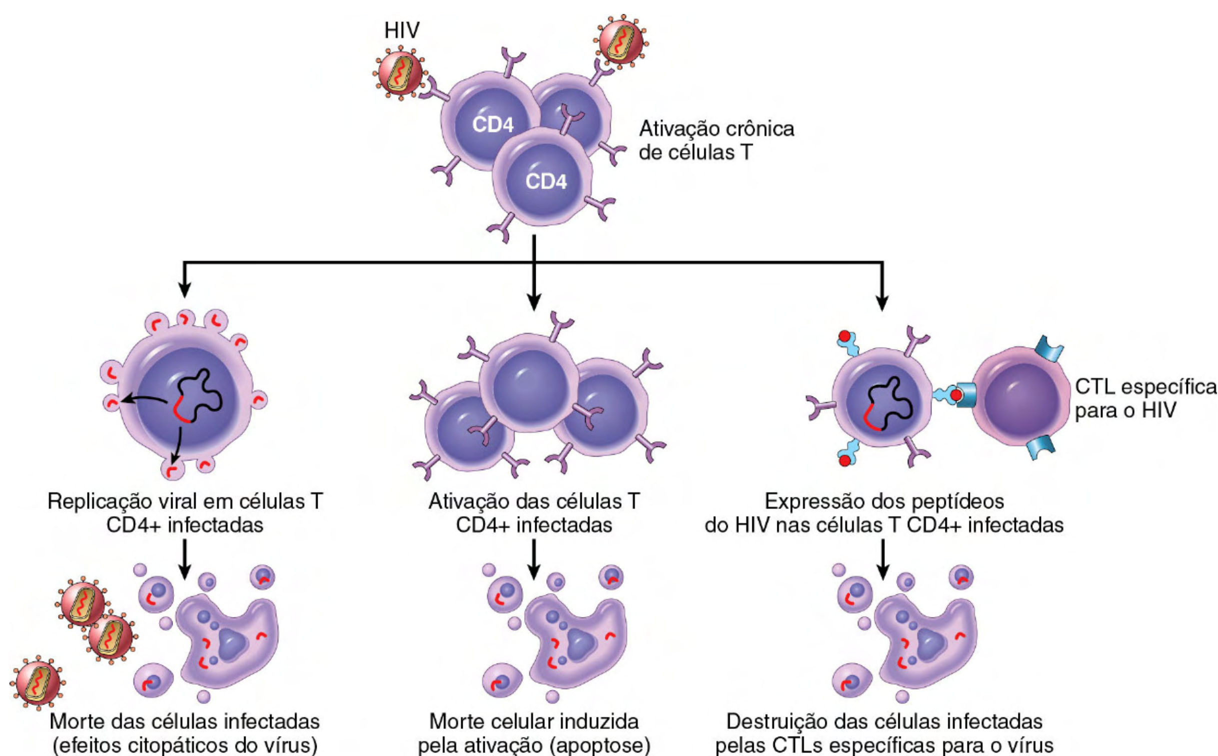


Figura 4-29 Mecanismos da perda de células CD4+ na infecção pelo vírus da imunodeficiência infecção (HIV). São mostrados alguns dos mecanismos principais e postulados da depleção de células T após a infecção pelo HIV.

- Células T CD4+ não infectadas podem ligar o gp120 solúvel à molécula de CD40, levando a uma sinalização aberrante e apoptose.
- As células T CD4+ infectadas podem ser destruídas por CTLs CD8+ específicas para o HIV.

A perda das células CD4+ leva a uma inversão da razão CD4+/CD8+ no sangue periférico. Portanto, enquanto a razão normal é 1 ou 2, pacientes com AIDS apresentam uma razão CD4+/CD8+ de 0,5 ou menos. Essa inversão é comum na AIDS, mas também pode ocorrer em outras infecções virais e, portanto, não é diagnóstica.

Apesar de a redução acentuada no número de células T CD4+ ser uma característica da AIDS, podendo ser responsável por boa parte da imunodeficiência nas fases mais avançadas da infecção, há também evidência de defeitos qualitativos na função dessas células que podem ser detectados até mesmo em pessoas infectadas mas assintomáticas. Esses defeitos incluem redução da proliferação das células T induzida por antígenos, alteração na produção de citocinas T_H1 e sinalização intracelular anormal. Há, ainda, perda seletiva de células T CD4+ de memória nos estágios iniciais da doença, possivelmente relacionada à abundância dessas células nos tecidos das mucosas e elevada expressão de CCR5 nesse subtipo de células T.

A infecção crônica de baixo nível, ou latente, das células T (e macrófagos) é uma característica importante da infecção pelo HIV. Apesar de raramente as células T CD4+ expressarem vírus infecciosos nas fases iniciais da infecção, pode-se demonstrar que até 10% das células T nos linfonodos contêm o genoma do HIV. Acredita-se que o provírus integrado, sem a produção de vírus (infecção latente), pode persistir nas células por meses ou anos. Até mesmo com a terapia antiviral altamente ativa (que pode eliminar a maior parte dos vírus no sangue), o vírus pode permanecer latente nas células CD4+ nos linfonodos (até 0,05% das células T CD4+ de longa duração em repouso está infectada). É necessário que a célula com infecção latente seja ativada para que o ciclo de vida viral se complete. Assim, se as células CD4+ infectadas e latentes são ativadas por antígenos ambientais, uma consequência infeliz é o aumento da transcrição do DNA proviral do HIV. Isso leva à produção de vírions e, nos casos das células T, à lise celular. Além disso, TNF, IL-I e IL-6 produzidos pelos macrófagos ativados durante as respostas imunológicas normais também podem levar a aumento na transcrição do genoma viral (Fig. 4-28). Portanto, parece que o HIV se desenvolve quando os macrófagos e as células T do hospedeiro são fisiologicamente ativados (p. ex., através de uma infecção por outros agentes microbianos). Devido ao estilo de vida da maioria dos pacientes infectados pelo HIV nos Estados Unidos, eles apresentam risco maior para a exposição recorrente a outras doenças sexualmente transmissíveis; na África, as condições socioeconômicas provavelmente expõem as pessoas a uma carga maior de infecções microbianas crônicas. É fácil entender como os pacientes com AIDS desenvolvem um ciclo vicioso de destruição das células T; as infecções a que esses pacientes são mais suscetíveis devido à redução da função de auxílio da célula T causam aumento na produção de citocinas inflamatórias que, por sua vez, estimulam a produção de mais HIV, seguido da infecção e perda de mais células T CD4+.

Infecção de Monócitos/Macrófagos pelo HIV

Além da infecção das células T CD4+, a infecção de monócitos e macrófagos também é extremamente importante na patogenia da doença causada pelo HIV. Da mesma forma que

as células T, são encontrados macrófagos infectados pelo HIV nos tecidos, mas não no sangue periférico. Cerca de 10-50% dos macrófagos em determinados tecidos, como o cérebro e os pulmões, podem estar infectados. Outros aspectos da infecção dos macrófagos pelo HIV que devem ser mencionados incluem:

- Apesar de a divisão celular ser necessária para a integração e posterior replicação da maioria dos retrovírus, o HIV-1 pode infectar e se multiplicar em macrófagos diferenciados terminais que não estão se dividindo, uma propriedade conferida pelo gene vpr do HIV-1.
- Macrófagos infectados produzem, de imediato, brotamentos contendo o vírus em quantidades relativamente pequenas, mas contêm grande número de partículas virais em vesículas intracelulares.
- Em contraste com as células T CD4+, os macrófagos são bastante resistentes aos efeitos citopáticos do HIV, podendo, portanto, manter o vírus em seu interior por muito tempo.
- Em mais de 90% dos casos, a infecção pelo HIV é transmitida pelas cepas R5. As cepas X4, mais virulentas, que evoluem nas fases tardias da infecção, não são eficazes na transmissão do vírus. Isso sugere que a infecção inicial dos macrófagos (ou CDs) é crucial para a transmissão do HIV.

Portanto, tudo indica que os macrófagos são os principais controladores da infecção pelo HIV. Além de fornecer um meio para a infecção inicial, os monócitos e macrófagos são reservatórios e fábricas virais cuja produção permanece protegida das defesas do hospedeiro. Os monócitos circulantes também fornecem um veículo que transporta o HIV para diversas partes do corpo, sobretudo o sistema nervoso. Nos estágios mais avançados da infecção, quando o número de células T CD4+ está bastante reduzido, os macrófagos continuam sendo o principal local de replicação viral continuada. Apesar de o número de monócitos infectados na circulação ser baixo, seus déficits funcionais (p. ex., deficiência da atividade microbicida, quimiotaxia reduzida, produção anormal de citocinas e redução na capacidade de apresentar antígenos) têm consequências importantes para as defesas do hospedeiro.

CDs na Infecção pelo HIV

Além dos macrófagos, dois tipos de CDs também são alvos importantes do HIV: das mucosas e CDs foliculares. Como já foi abordado anteriormente, as CDs no epitélio das mucosas capturam o vírus e o transportam para linfonodos regionais onde as células T CD4+ são infectadas. As CDs foliculares nos centros germinativos dos linfonodos são reservatórios importantes do HIV. Apesar de algumas CDs foliculares estarem infectadas, a maioria das partículas virais é encontrada na superfície de seus processos dendríticos, incluindo as que estão ligadas aos receptores Fc através dos complexos HIV/anticorpo anti-HIV. Os vírion cobertos de anticorpos aprisionados pelas CDs foliculares retêm a habilidade de infectar células T CD4+. A infecção de macrófagos e CDs pelo HIV também pode alterar a função dessas células, com efeitos secundários na capacidade de resposta das células T.

Células B e Outros Linfócitos na Infecção pelo HIV

Apesar de a atenção ter se concentrado nas células T e macrófagos, pacientes com AIDS também apresentam anormalidades importantes nas células B. Paradoxalmente, esses pacientes apresentam hipergamaglobulinemia e complexos imunes circulantes como consequência da ativação policlonal das células B. Isso pode ser decorrente de diversos fatores, incluindo infecção pelo CMV ou EBV, que são ativadores policlonais das células B. O próprio gp41 do HIV pode promover o crescimento e a diferenciação das células B, e macrófagos infectados pelo HIV produzem maior quantidade de IL-6, o que estimula a ativação das células B. A despeito da presença de células B ativadas de forma espontânea, pacientes com AIDS são incapazes de desenvolver uma resposta humoral a novos antígenos. Isso não é decorrência apenas de deficiência no auxílio das células T, pois a resposta de anticorpos a antígenos independentes das células T também está suprimida, sugerindo a presença de outros defeitos nas células B. A imunidade humoral diminuída torna esses pacientes suscetíveis a infecções com bactérias encapsuladas (p. ex., *S. pneumoniae e H. influenzae*), que exigem a presença de anticorpos para que sejam opsonizadas e eliminadas de forma adequada.

As células T CD4+ desempenham um papel essencial na regulação da resposta imunológica: elas produzem uma gama de citocinas, fatores quimiotáticos e fatores hematopoiéticos de crescimento (p. ex., fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos). Portanto, a perda dessa "célula mestre" tem um efeito que se dissemina por todas as outras células do sistema imunológico, conforme resumido na Tabela 4-11.

Patogenia do Envolvimento do SNC

A patogenia das manifestações neurológicas na AIDS merece atenção especial porque, além do tecido linfoide, o sistema nervoso é um dos alvos principais da infecção pelo HIV. Os macrófagos e as células da linhagem de monócitos e macrófagos (células da micróglia) são os principais tipos de células no cérebro afetados pelo HIV. É provável que o vírus seja transportado para o cérebro por monócitos infectados (portanto, os vírus presentes no cérebro são quase exclusivamente do tipo R5). Contudo, o mecanismo do dano induzido pelo HIV permanece obscuro. Como os neurônios não estão infectados pelo HIV e a extensão das alterações neuropatológicas é menor do que seria de se esperar em decorrência da gravidade dos sintomas, a maioria dos especialistas acredita que o déficit neurológico seja causado de forma indireta por produtos virais e fatores solúveis (p. ex., citocinas, como o TNF) produzidos pelos macrófagos/micróglia. Postulou-se, também, a ação danosa do óxido nítrico induzido nas células neurais pelo gp41 e dano direto dos neurônios pelo gp120 solúvel do HIV.

RESUMO

Ciclo de Vida do HIV e Patogenia da AIDS

- *Entrada de vírus nas células:* exige a molécula de CD4 e correceptores, que são os receptores de quimiocinas; envolve a ligação do gp120 viral e a fusão com a célula mediada pela proteína viral gp41; os principais alvos celulares são as células T CD4+ auxiliares, os macrófagos e as CDs.
- *Replicação viral:* o genoma proviral se integra ao DNA da célula hospedeira; a expressão dos genes virais é desencadeada por estímulos que ativam as células infectadas (p. ex., microrganismos infecciosos, citocinas produzidas durante a resposta imunológica normal).
- *Progressão da infecção:* infecção aguda de células T e CDs da mucosa; viremia com disseminação do vírus; infecção latente das células nos tecidos linfoides; replicação viral continuada e perda progressiva de células T CD4+.

- Mecanismos da deficiência imunológica:
  - Perda das células T CD4+: morte das células T durante a replicação e brotamento virais (semelhante a outras infecções citopáticas); apoptose resultante da estimulação crônica; redução da produção tímica; defeitos funcionais.
  - Função defeituosa de macrófagos e CDs.
  - Destruição da arquitetura do tecido linfoide (tardio).

História Natural da Infecção pelo HIV

Pode-se entender melhor a evolução clínica da infecção pelo HIV em termos da conexão entre o HIV e o sistema imunológico. São reconhecidas três fases que refletem a dinâmica da interação vírus-hospedeiro: (1) uma fase aguda inicial, (2) uma fase crônica intermediária e (3) uma fase final de crise (Fig. 4-30).

- A *fase aguda* representa a resposta inicial de um adulto imunocompetente à infecção pelo HIV. Clinicamente, essa fase tipicamente se manifesta como doença autolimitante, que se desenvolve em 50-70% dos adultos, 3-6 semanas após a infecção; é caracterizada por sintomas não específicos, incluindo dor de garganta, mialgia, febre, erupção cutânea e, algumas vezes, meningite asséptica. Essa fase também é caracterizada pelo alto nível de produção viral, viremia e colonização disseminada dos tecidos linfoides periféricos, com redução modesta das células T CD4+. Entretanto, uma resposta imunológica específica para o vírus logo se desenvolve, evidenciada pela conversão sorológica (em geral, 3-17 semanas após a exposição) e pelo desenvolvimento de CTLs CD8+ específicas para o vírus. À medida que a viremia se reduz, o número de células T CD4+ retoma ao normal. Porém, a redução dos vírus no plasma não sinaliza o término da replicação viral, que continua dentro das células T CD4+ e macrófagos nos tecidos (sobretudo órgãos linfoides).
- A *fase crônica,* intermediária, representa o estágio de contenção relativa do vírus. O sistema imunológico ainda está intacto, mas há *replicação continuada do HIV, que pode durar por muitos anos.* Os pacientes estão assintomáticos ou desenvolvem linfadenopatia persistente, e muitos pacientes desenvolvem infecções oportunistas "menores", como sapinho (*Candida*) ou herpes-zóster. Durante essa fase, a replicação viral continua nos tecidos linfoides. A renovação viral extensa está associada à perda contínua das células T CD4+, mas grande proporção das células CD4+ é substituída e seu declínio no sangue periférico é modesto. Após um tempo prolongado e variável, o número de células CD4+ começa a declinar, a proporção de células CD4+ sobreviventes infectadas com o HIV aumenta e as defesas do hospedeiro começam a desvanecer. A linfadenopatia persistente com sintomas constitucionais (febre, erupção cutânea, fadiga) reflete o início da descompensação do sistema imunológico, escalada da replicação viraI e início da fase de "crise".
- A *fase de crise* final é caracterizada pela ruptura catastrófica das defesas do hospedeiro, aumento acentuado da viremia e doença clínica. Tipicamente, os pacientes se apresentam com febre por mais de um mês, fadiga, perda de peso e diarreia; a contagem de células CD4+ cai abaixo de 500 células/μL. Após um intervalo variável, os pacientes desenvolvem infecções oportunistas graves, neoplasias secundárias e/ou manifestações neurológicas emergem (chamadas de *condições que definem a AIDS),* indicando que o paciente desenvolveu AIDS. Mesmo que as condições que normalmente definem a AIDS não se manifestem, as diretrizes dos Centers for Disease Control (CDC) definem que todo indivíduo infectado pelo HIV com contagem de células CD4+ igual ou menor que 200 por microlitro é portador de AIDS.

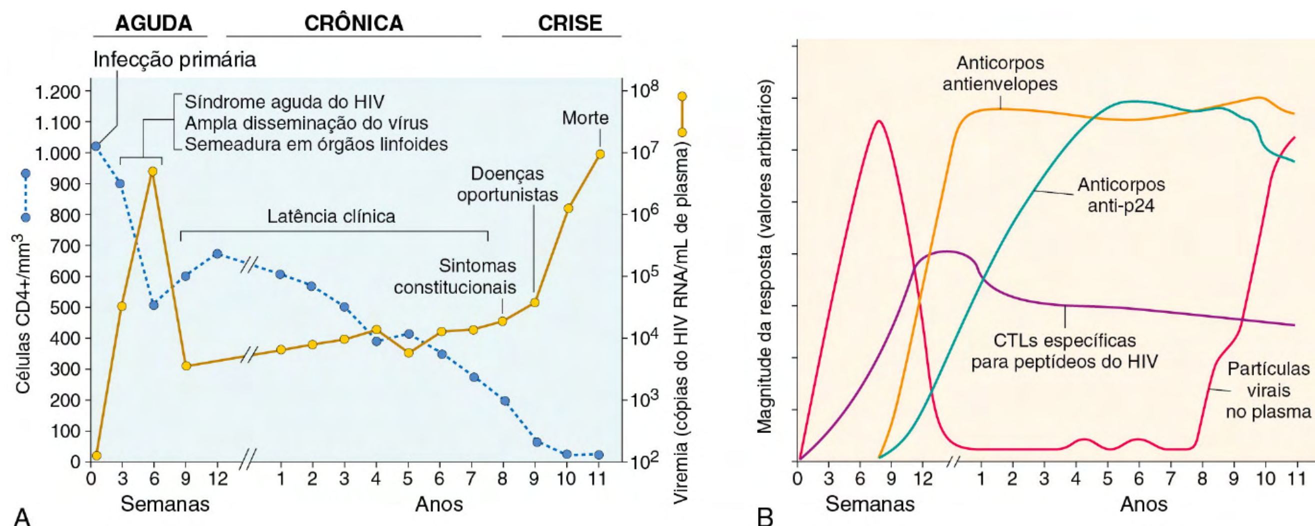


Figura 4-30 Resposta clínica e imunológica para a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). **A**, Evolução clínica. O período inicial após a infecção primária é caracterizado por difusão do vírus, desenvolvimento de uma resposta imune ao HIV e, muitas vezes, uma síndrome viral aguda. Durante o período de latência clínica, a replicação viral continua e a contagem de células T CD4+ diminui gradualmente até atingir um nível crítico abaixo do qual existe risco substancial de doenças associadas à AIDS. **B**, Resposta imune à infecção por HIV. A resposta por linfócito T citotóxico (CTL) para o HIV é detectável por 2-3 semanas após a infecção inicial com picos de 9-12 semanas. A marcada expansão de clones de células T CD8+ vírus específico ocorre durante esse tempo, e até 10% de CTLs de um paciente podem ser HIV-específica em 12 semanas. Resposta imune humoral aos picos de HIV em cerca de 12 semanas.

(A, Redesenhada de Fouci AS, Lane HC; Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related conditions. In Fouci AS, Brounwold E, KJ et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed Nova York, McGraw-Hill, 1997, p 1791.)

Na ausência de tratamento, a maioria dos pacientes infectados pelo HIV desenvolve AIDS após uma fase crônica que dura 7-10 anos. As exceções a essa regra incluem os rápidos progressores e os não progressores a longo prazo. Nos rápidos progressores, a fase crônica, intermediária, é reduzida para 2-3 anos. Os não progressores (menos de 5% das pessoas infectadas) são definidos como indivíduos infectados pelo HIV que permanecem assintomáticos por 10 anos ou mais com níveis estáveis de células CD4+ e níveis baixos de viremia; notalvelmente, a maioria desses pacientes desenvolve AIDS, porém só após um período muito prolongado de latência. Apesar de muitos estudos, a razão para a não progressão ainda é desconhecida.

Como a perda da contenção imunológica está associada a uma redução no número de células T CD4+, a classificação do CDC estratifica os pacientes em três categorias com base na contagem de células T CD4+: mais de 500 células/μL, entre 200-500 células/μL e menos de 200 células/μL. Em geral, os pacientes do primeiro grupo são assintomáticos; contagens abaixo de 500 células/μL estão associadas aos sintomas iniciais; enquanto um declínio das células T CD4+ abaixo de 200 células/μL está associado à imunossupressão grave. Para o tratamento clínico, as contagens de células CD4+ são um adjunto importante na determinação da carga viral. O significado dessas duas mensurações, entretanto, é discretamente diferente: enquanto a contagem de células CD4+ indica a situação da doença do paciente na hora da medição, a carga viral fornece informação sobre a progressão da doença.

Embora esse resumo da evolução clínica seja verdadeiro para casos refratários ou não tratados, recentemente tratamentos desenvolvidos com antirretrovirais vêm modificando o curso da doença e a frequência de infecções oportunistas e outras complicações (como pneumonia por *Pneumocystis*) e tumores (cono o sarcoma de Kaposi). Os tratamentos disponíveis não eliminam todos os vírus e pode haver recorrência da doença se o tratamento for descontinuado. Também não se sabe se as cepas virais resistentes aos medicamentos se tornarão disseminadas.

Tabela 4-12 Infecções Oportunistas e Neoplasias que Definem a AIDS nos Pacientes com Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

Infecções
Infecções por Protozoarios e Helmintos
Criptosporidiose ou isosporidiose (enterite) Pneumocistose (pneumonia ou infecção disseminada) Toxoplasmose (pneumonia ou infecção do SNC)
Infecções Fúngicas
Candidíase (esofagiana, traqueal ou pulmonar) Criptococose (infecção do SNC) Coccidioidomicose (disseminada) Histoplasmose (disseminada)
Infecções Bacterianas
Micobacteriose ("atípica", p. ex., *Mycobacterium avium-intracellulare*, disseminado ou extrapulmonar; *M. tuberculosis*, pulmonar ou extrapulmonar) Nocardiose (pneumonia, meningite, disseminada) Infecções disseminadas por *Salmonella*
Infecções Virais
Citomegalovírus (pulmonar, intestinal, retinite ou SNC) Vírus do herpes simples (infecção localizada ou disseminada) Vírus varicela-zóster (infecção localizada ou disseminada) Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Neoplasias
Sarcoma de Kaposi Linfoma cerebral primário Câncer invasivo do colo do útero

SNC, sistema nervoso central.

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas da infecção pelo HIV variam de uma doença aguda leve a uma doença grave. Como as manifestações clínicas proeminentes das fases aguda inicial e crônica, intermediária, da infecção já foram descritas, apenas as manifestações da fase terminal da AIDS são resumidas aqui.

Nos Estados Unidos, o paciente adulto típico com AIDS se apresenta com febre, perda de peso, diarreia, linfadenopatia generalizada, múltiplas infecções oportunistas, doença neurológica e (em muitos casos) neoplasias secundárias. As infecções e neoplasias listadas na Tabela 4-12 estão incluídas na definição de AIDS.

Infecções Oportunistas. As infecções oportunistas são responsáveis por cerca de 80% das mortes em pacientes com AIDS. Seu espectro está sempre mudando e sua incidência está se reduzindo de modo acentuado como resultado da terapia antirretroviral altamente ativa. Apresentamos aqui o resumo de algumas infecções oportunistas.

A pneumonia causada pelo fungo oportunista *Pneumocystis jiroveci* (representando ativação de uma infecção latente) é a manifestação inicial em muitos casos, apesar de sua incidência estar declinando como resultado de regimes profiláticos eficazes. O risco de desenvolver essa infecção é extremamente elevado em indivíduos com menos de 200 células T CD4+/μL. Muitos pacientes desenvolvem outras infecções oportunistas (Tabela 4-12). Entre as mais comuns estão candidíase recorrente da mucosa, infecção disseminada pelo CMV (sobretudo enterite e retinite), herpes simples ulcerativo grave oral e perianal, e infecção disseminada com o *M. tuberculosis* e micobactérias atípicas (*Mycobacterium avium-intracellulare*). A epidemia de AIDS causou uma ressurreição da tuberculose nos Estados Unidos. Apesar de, em muitos casos, representar reativação, a frequência de novas infecções também está aumentando. Enquanto o *M. tuberculosis* se manifesta de forma precoce na evolução da AIDS, infecções com micobactérias atípicas ocorrem nas fases mais avançadas, em geral quando o paciente apresenta menos de 100 células CD4+/μL. A toxoplasmose é a infecção secundária mais comum do SNC. A meningite criptocócica também é frequente. A diarreia persistente, habitual em pacientes com AIDS, costuma ser causada pelo *Cryptosporidium* ou *Isospora belli*, mas patógenos bacterianos, como as espécies de *Shigella* e *Salmonella*, também podem estar envolvidos. Por causa da imunossupressão, os pacientes com AIDS são suscetíveis a infecções com *S. pneumoniae* e *H. influenzae.*

Neoplasias. Pacientes com AIDS apresentam alta incidência de determinados tumores, sobretudo o sarcoma de Kaposi, linfomas não Hodgkin e câncer de colo do útero nas mulheres. A característica comum de todas essas neoplasias diversas é que as células tumorais em cada uma são tipicamente infectadas por um vírus oncogênico. A base para o aumento da incidência dessas malignidades associada a vírus é multifatorial, mas acredita-se que defeitos na imunidade das células T sejam os contribuintes predominantes.

O *sarcoma de Kaposi*, um tumor vascular que costuma ser raro nos Estados Unidos (Capítulo 9), é a neoplasia mais

comum em pacientes com AIDS, apesar de essa incidência estar declinando muito em virtude da terapia antirretroviral. O tumor é muito mais comum em homossexuais e homens bissexuais do que em usuários de drogas endovenosas ou nos outros grupos de risco. As lesões podem se desenvolver de forma precoce, antes que o sistema imunológico seja afetado, ou nos estágios avançados da infecção pelo HIV. Ao contrário das lesões dos casos isolados de SK, as que afetam pacientes com AIDS são multicêntricas e tendem a ser mais agressivas; elas podem afetar pele, mucosas, trato gastrointestinal, linfonodos e pulmões. As lesões contêm células fusiformes que têm características em comum com as células endoteliais e musculares lisas, e acredita-se que sejam células endoteliais linfáticas ou células mesenquimatosas que podem formar canais vasculares. Em pacientes diferentes, as lesões podem ser monoclonais, oligoclonais e até mesmo policlonais, uma característica não usual compartilhada por outras proliferações dirigidas por vírus oncogênicos, como algumas proliferações de células B relacionadas ao EBV.

O sarcoma de Kaposi é causado por um herpesvírus denominado sarcoma de Kaposi vírus (KSHV) ou herpesvírus humano 8 (HHV-8). Os mecanismos que ligam a infecção com esse vírus às lesões vasculares são desconhecidos. Uma hipótese seria que o KSHV infecta células endoteliais linfáticas ou outras células e, junto com citocinas produzidas pelas células do sistema imunológico infectadas pelo HIV, estimula a proliferação das células endoteliais. O genoma do KSHV contém homólogos de diversos oncogens humanos e citocinas que podem contribuir para o crescimento e proliferação dos vasos.

Os *linfomas não Hodgkin das células B* constituem o segundo tipo de tumor associado à AIDS mais comum. Esses tumores são altamente agressivos, afetam com mais frequência pacientes com imunossupressão grave e envolvem muitos locais extranodais. O cérebro é o local mais afetado e, por isso, o linfoma primário do cérebro é considerado uma condição que define a presença de AIDS. Perto de 100% desses linfomas cerebrais são EBV-relacionados. Em comparação, apenas 30-40% dos linfomas que ocorrem no início do curso da infecção por HIV são EBV-relacionados, enfatizando a contribuição de outros fatores, como a hiperestimulação crônica das células B, ao risco de linfoma em indivíduos infectados com HIV. Outro, menos comum dos linfomas relacionado com a AIDS, é o linfoma primário, que cresce exclusivamente em cavidades do corpo, manifestando-se como derrame pleural, peritoneal ou pericárdico. Esse tumor raro está sempre associado a KSHV e, em muitos casos, as células tumorais são coinfectadas com KSHV e EBV.

A incidência do *carcinoma de colo do útero* também está aumentada nos pacientes com AIDS. Atribui-se esse aumento de incidência à grande prevalência da infecção pelo papilomavírus humano nas pacientes com AIDS cujo sistema imunológico está comprometido. Acredita-se que esse vírus esteja intimamente relacionado ao carcinoma de células escamosas de colo do útero e as lesões precursoras, displasia do colo do útero e carcinoma *in situ* (Capítulo 18). Portanto, o exame ginecológico deve ser rotina na avaliação de mulheres infectadas pelo HIV.

Em geral, a incidência dos clássicos "cânceres definidos da AIDS" — sarcoma de Kaposi, tumores associados à EBV e câncer cervical — vem diminuindo significativamente com o uso de terapia antirretroviral, mas a incidência relativa de outros tumores considerados "cânceres não definidos da AIDS" é atualmente crescente. Este último grupo inclui câncer de fígado, câncer anal e linfoma de Hodgkin, todos tipos de tumores associados a várias infecções virais.

Envolvimento do SNC. O envolvimento do SNC é uma manifestação comum e importante da AIDS. Na necropsia, 90% dos pacientes apresentam alguma forma de envolvimento neurológico e 40-60% têm evidências clínicas de disfunção neurológica. É significativo que, em alguns pacientes, as manifestações neurológicas podem ser a única ou a manifestação mais precoce da infecção pelo HIV. Além das infecções oportunistas e neoplasias, ocorrem diversas neuropatologias determinadas por vírus. Elas incluem meningite asséptica, que acomete no momento da conversão sorológica, mielopatia vacuolar, neuropatias periféricas e (o mais comum) uma encefalopatia progressiva clinicamente denominada complexo de demência da AIDS (Capítulo 23).

MORFOLOGIA

As alterações anatômicas nos tecidos (com exceção das lesões cerebrais) não são específicas nem diagnósticas. Em geral, as manifestações patológicas da AIDS são as de infecções oportunistas generalizadas, SK e tumores linfoides. A maioria dessas lesões é discutida em outras partes deste livro, pois também ocorrem em pacientes que não estejam infectados pelo HIV. Para avaliar melhor a natureza distinta das lesões do SNC, elas são discutidas no contexto de outras desordens que afetam o cérebro (Capítulo 22). Aqui abordamos as alterações dos órgãos linfoides.

Espécimes de biópsia de linfonodos nos estágios iniciais da infecção pelo HIV revelam **hiperplasia folicular acentuada** (Capítulo 11). A medular contém **plasmócitos** em abundância. Essas alterações, que afetam basicamente as áreas de células B dos linfonodos, representam o equivalente morfológico da ativação policlonal das células B e hipergamaglobulinemia vistas nos pacientes com AIDS. Além das alterações dos folículos, há aumento da celularidade nos seios decorrente, primariamente, do aumento do número de macrófagos, mas também por linfoblastos de células B e plasmócitos. Pode-se demonstrar a presença de partículas do HIV nos centros germinativos, concentrados nos processos vilosos das CDs foliculares. O DNA viral também pode ser detectado nos macrófagos e células T CD4+.

Com a evolução da doença, o frenesi da proliferação de células B dá lugar a um padrão de involução folicular acentuada e depleção generalizada dos linfócitos. A rede organizada de CDs foliculares é destruída, e os folículos podem se tornar hialinizados. Esses linfonodos "gastos" são atróficos e pequenos, e podem conter numerosos patógenos oportunistas. Por causa da imunossupressão acentuada, a resposta inflamatória às infecções, tanto nos linfonodos quanto extranodal, pode ser esparsa ou atípica. Por exemplo, com imunossupressão grave, as micobactérias não desencadeiam a formação de granulomas em virtude da ausência de células T CD4+. Nos linfonodos de aparência vazia e em outros órgãos, a presença de agentes infecciosos pode não ser aparente de imediato sem o uso de corantes especiais. Como é de se esperar, a depleção linfoide não está confinada aos linfonodos; nos estágios mais avançados da AIDS, o baço e o timo também parecem "cidades abandonadas".

Os linfomas não Hodgkin envolvendo os linfonodos, assim como em localizações extranodais, como o fígado, trato gastrointestinal e medula óssea, são primariamente neoplasias de alto grau, difusas, das células B (Capítulo 11).

Desde a emergência da AIDS em 1981, os esforços concentrados de epidemiologistas, imunologistas e biologistas moleculares produziram avanços espetaculares no conhecimento dessa desordem. Entretanto, a despeito de todo esse progresso, o prognóstico dos pacientes com AIDS permanece sombrio. Apesar de a taxa de mortalidade ter começado a declinar nos Estados Unidos devido ao uso da combinação de fármacos antirretrovirais potentes, todos os pacientes tratados ainda possuem o DNA A viral nos tecidos linfoides. Pode haver cura com vírus persistente? Apesar dos grandes esforços para se desenvolver uma vacina, grandes obstáculos ainda precisam ser vencidos antes que a profilaxia ou o tratamento com base em uma vacina se torne realidade. A análise molecular revelou um grau alarmante de variação nos vírus isolados de pacientes diferentes, o que torna o desenvolvimento de uma vacina ainda mais difícil. Outra complicação é a natureza da resposta imunológica protetora que ainda não é totalmente compreendida. Consequentemente, no momento, a prevenção e as medidas eficazes de saúde pública associadas à terapia antirretroviral combinada são as principais armas na luta contra a AIDS.

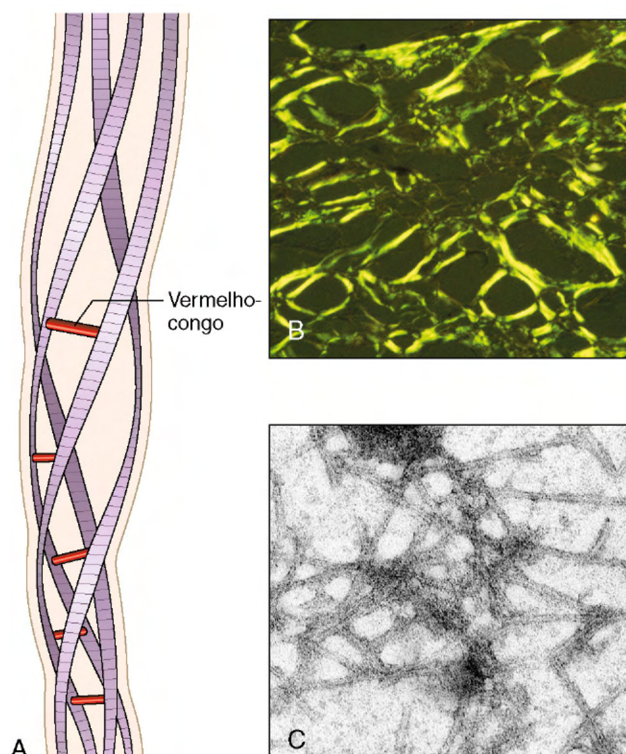


Figura 4-31 Estrutura do amiloide. **A**, Diagrama esquemático de uma fibra amiloide mostrando as fibrilas (são mostradas quatro, mas até seis podem estar presentes) torcidas entre si com ligação pelo corante vermelho-congo a intervalos regulares. **B**, A coloração com vermelho-congo mostra birrefringência de cor semelhante à maçã verde sob luz polarizada, uma característica do amiloide. **C**, Microfotografia eletrônica de fibrilas de amiloide de 7,4-10 nm.

(Reproduzida de Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. New Engl J Med 349:583-596, 2003. Copyright 2003 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

AMILOIDOSE

A amiloidose é uma condição associada a diversas desordens hereditárias e inflamatórias em que depósitos extracelulares de proteínas fibrilares são responsáveis pelo dano tissular e comprometimento funcional. Essas fibrilas anormais são produzidas pela agregação de proteínas mal dobradas (que são solúveis quando na configuração de dobra normal). Os depósitos fibrilares ligam uma grande variedade de proteoglicanos e glicosaminoglicanos, incluindo heparan sulfato e dermatan sulfato, e proteínas plasmáticas, sobretudo o componente P do amiloide sérico (SAP). A presença abundante de grupos de açúcar com cargas nessas proteínas adsorvidas dá a esses depósitos características de coloração semelhantes ao amido (amilose). Portanto, os depósitos foram denominados amiloide, um nome que está bastante enraizado, a despeito da descoberta de que esses depósitos não têm nada a ver com o amido.

PATOGENIA DO DEPÓSITO DE AMILOIDE

A amiloidose é, fundamentalmente, uma desordem de dobra incorreta de proteínas. O amiloide não é uma proteína homogênea do ponto de vista estrutural, apesar de ter a mesma aparência morfológica. De fato, mais de 20,(na última contagem o total era de 23) podem se agregar e formar fibrilas com aparência de amiloide. Independentemente de sua origem, todas as proteínas amiloides são compostas de fibrilas sem ramificação, com 7,5-10 nm de diâmetro, e cada uma é formada de folhas do tipo β de cadeias polipeptídicas unidas (Fig. 4-31). O corante vermelho-congo liga-se a essas fibrilas e produz um dicroísmo (birrefringência) vermelho-verde, o que em geral é usado para identificar depósitos de amiloide nos tecidos.

A amiloidose resulta da dobragem anormal de proteínas, que são depositadas como fibrilas em tecidos extracelulares e interrompem a função normal. Normalmente, as proteínas deformadas são degradadas intracelularmente em proteossomas ou extracelularmente por macrófagos. Parece que, na amiloidose, esses mecanismos de controle de qualidade falham, permitindo que a proteína malformada acumule-se fora das células. Proteínas malformadas muitas vezes são instáveis e autoassociadas, em última análise, levando à formação de oligômeros e fibrilas que são depositados nos tecidos. As diversas condições que estão associadas à amiloidose parecem ser suscetíveis de resultar na produção excessiva de proteínas que são propensas a malformações (Fig. 4-32). As proteínas que formam amiloide possuem duas categorias gerais: (1) proteínas normais que têm tendência inerente para dobrar indevidamente, se associam para formar fibrilas e fazê-lo quando são produzidas em quantidades aumentadas; e (2) proteínas mutantes que são propensas a ser mal dobradas e agregação subsequente. Das muitas formas bioquímicas distintas de proteínas amiloides que tenham sido identificadas, três são as mais comuns:

- A **proteína AL (amiloide de cadeia leve)** é produzida por plasmócitos e é composta de cadeias completas leves de imunoglobulina, fragmentos aminoterminais das cadeias leves ou ambos. Por motivos desconhecidos, apenas alguns poucos tipos de cadeias leves de imunoglobulinas são propensos a formar agregados. Como esperado, a deposição da fibrila de proteína amiloide do tipo AL está associada a alguma forma de proliferação de células B monoclonal. A degradação defeituosa também tem sido indicada como a base para a formação da fibrila, e talvez as cadeias leves em particular sejam resistentes em completar

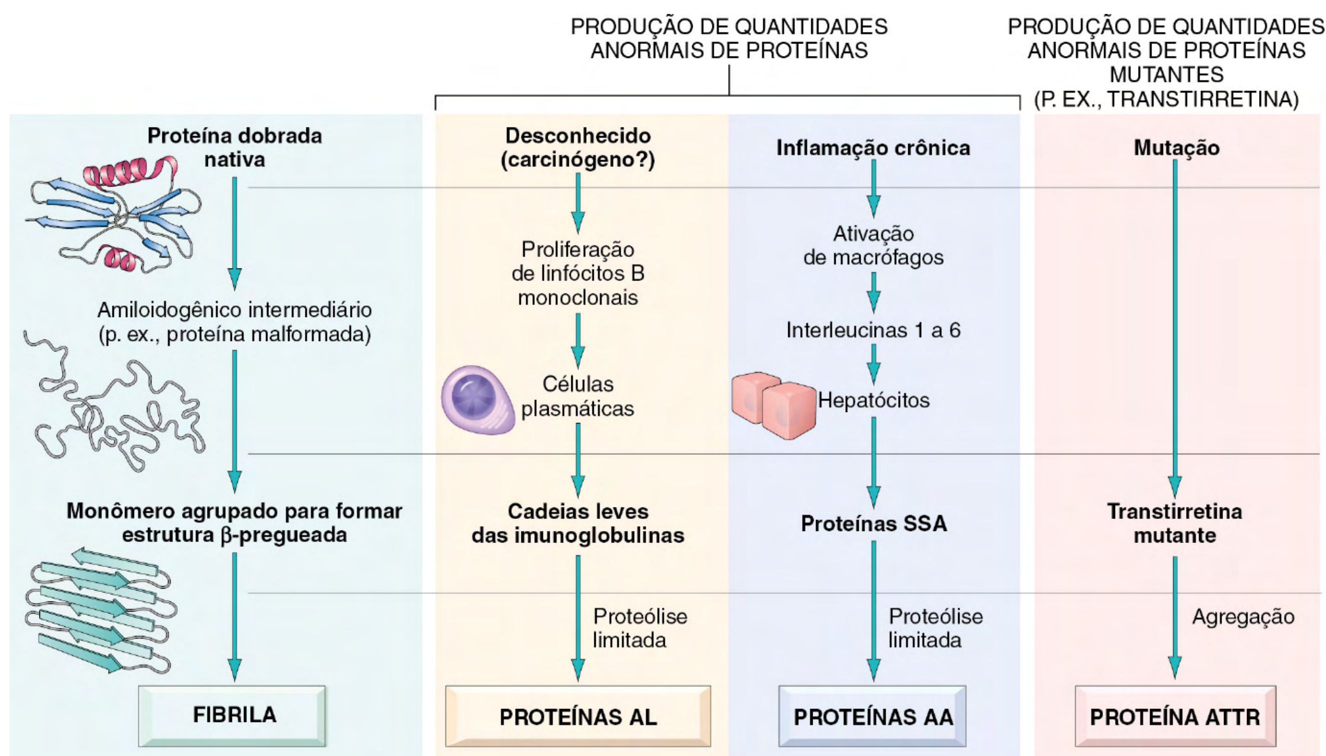


Figura 4-32 Patogenia da amiloidose. Mecanismo proposto subjacente ao depósito das principais formas de fibrilas de amiloide.

a proteólise. No entanto, não há motivo para que sequências específicas das cadeias leves de imunoglobulina sejam encontradas em depósitos amiloides.

- A **fibrila AA** (**associada ao amiloide**) é uma proteína não imunoglobulina única derivada de um precursor sérico maior (12 kDa) denominada proteína SAA (proteína amiloide sérica associada). A ASS é sintetizada no fígado durante inflamação sob a influência de citocinas como IL-6 e IL-1, que leva à elevação do SAA sérico. Portanto, essa forma de amiloidose está associada a doenças inflamatórias crônicas. Entretanto, a produção aumentada de SAA não é suficiente para gerar depósitos amiloides. Existem duas explicações para isso. De acordo com um ponto de vista, a SAA é degradada normalmente em produtos finais solúveis por enzimas derivadas da ativação de monócitos. É concebível que as pessoas que desenvolvem amiloidose tenham um defeito enzimático que resulta em ruptura incompleta da SAA, gerando moléculas insolúveis de AA. Alternativamente, uma anormalidade estrutural da molécula de SAA determinada geneticamente torna-se resistente à degradação por macrófagos.
- A **β amiloide** é encontrada em lesões cerebrais da doença de Alzheimer. O Aβ é um peptídeo de 4 kD que forma o núcleo das placas cerebrais e os depósitos de amiloide nos vasos sanguíneos cerebrais encontrados nessa doença. A proteína Aβ é derivada de uma glicoproteína transmembrana muito maior, denominada proteína precursora do amiloide (APP) (Capítulo 22).

Encontraram-se, também, outras proteínas nos depósitos de amiloide em diversos quadros clínicos:

- A **transtirretina** (TTR) é uma proteína sérica normal que se liga e transporta a tiroxina e o retinol. Mutações no gene que codifica a transtirretina podem alterar a sua estrutura, levando à produção de uma proteína malformada, com agregação, e resistente à proteólise. A doença resultante é denominada polineuropatia amiloide familiar. A TTR também se deposita no coração de indivíduos idosos (amiloidose sistêmica senil); nesses casos, a proteína é estruturalmente normal, mas se acumula em altas concentrações. Alguns casos de amiloidose familiar estão associados a depósitos de formas mutantes da lisozima.
- **β_2-microgobulina**, um componente das moléculas MHC da classe I e uma proteína sérica normal, vem sendo identificada como a subunidade da fibrila de amiloide (Aβ2m) na amiloidose que complica a evolução do paciente a longo prazo da hemodiálise. As fibras Aβ2m são semelhantes sob o aspecto estrutural à proteína normal Aβ2m. Essa proteína está presente no soro de pacientes com doença renal e é retida na circulação porque não é filtrada de modo eficaz pelas membranas de diálise. Em algumas séries, 60-80% dos pacientes em diálise de longo prazo desenvolveram depósitos de amiloide na sinóvia, articulações e bainhas de tendões.
- Relataram-se depósitos de amiloide derivados de diversos precursores, como os hormônios (procalcitonina) e queratina.

Classificação da Amiloidose

Como uma forma bioquímica determinada de amiloide (p. ex., AA) pode estar associada a depósitos de amiloide nas diversas situações clínicas, segue-se uma classificação combinada de características bioquímicas e clínicas (Tabela 4-13). O amiloide pode ser sistêmico (generalizado), envolvendo diversos órgãos, ou localizado, quando os depósitos são limitados a um

Tabela 4-13 Classificação da Amiloidose

Categoria Clinicopatológica	Doença(s) Associada(s)	Proteína Fibrila Principal	Precursor Proteico Quimicamente Relacionado
Amiloidose Sistêmica (Generalizada)			
Discrasia dos imunócitos com amiloidose (amiloidose primária)	Mielona múltiplo e outras proliferações de plasmócitos monoclonais	AL	Cadeia leve das imunoglobulinas, principalmente tipo λ
Amiloidose sistêmica reativa (amiloidose secundária)	Condições de inflamação crônica	AA	SAA
Amiloidose associada a hemodiálise	Insuficiência renal crônica	$A\beta_2m$	β_2-microglobulina
Amiloidose Hereditária			
Febre familiar do Mediterrâneo		AA	SAA
Neuropatia amiloidótica familiar (diversos tipos)		ATTR	Transtirretina
Amiloidose senil sistêmica		ATTR	Transtirretina
Amiloidose Localizada			
Cerebral senil	Doença de Alzheimer	Aβ	APP
Endócrina			
Carcinoma medular da tireoide		A Cal	Calcitonina
Ilhotas de Langerhans	Diabetes tipo 2	AIAPP	Peptídeo amiloide das ilhotas
Amiloidose atrial isolada		AANF	Fator natriurético atrial

único órgão, como o coração. De acordo com critérios clínicos, o padrão sistêmico, ou generalizado, é dividido em *amiloidose primária*, quando está associada à proliferação de plasmócitos monoclonais, ou *amiloidose secundária*, quando ocorre como complicação de um processo crônico, inflamatório ou de destruição do tecido. A amiloidose hereditária ou familiar é um grupo separado, apesar de heterogêneo, com padrões distintos de acometimento de órgãos.

Amiloidose Primária: Discrasias de Células do Sistema Imunológico com Amiloidose

Amiloide nessa categoria geralmente é sistêmica na sua distribuição e é do tipo AL. Com cerca de 3.000 novos casos a cada ano nos Estados Unidos, essa é a forma mais comum de amiloidose. Em alguns desses casos, existe prontamente proliferação de plasmócitos monoclonais; mais bem definida na ocorrência de amiloidose sistêmica em 5-15% dos pacientes com mieloma múltiplo, um tumor de plasmócitos caracterizado por múltiplas lesões osteolíticas em todo o sistema esquelético (Capítulo 11). Os plasmócitos malignos caracteristicamente sintetizam quantidades anormais de uma imunoglobulina única específica (gamopatia monoclonal), produzindo uma proteína M (mieloma) com pico na eletroforese do soro. Além da síntese de moléculas de imunoglobulina completas, os plasmócitos também podem sintetizar e segregar cadeias leves λ ou κ, também conhecidas como proteínas de Bence Jones. Em virtude do seu pequeno tamanho molecular, essas proteínas frequentemente também são excretadas na urina. Quase todos os doentes com mieloma que desenvolvem amiloidose têm proteínas de Bence Jones no soro ou na urina, ou ambos. No entanto, a amiloidose se desenvolve em apenas 6-15% dos pacientes com mieloma que têm cadeias leves livres. Claramente, a presença de proteínas de Bence Jones, embora necessária, é por si mesma não suficiente para produzir amiloidose. Outras variáveis, como o tipo de cadeia leve produzida e seu catabolismo, contribuem para o "potencial amiloidogênico" e influenciam a deposição de proteínas de Bence Jones.

A grande maioria dos pacientes com amiloide AL não tem mieloma múltiplo clássico ou qualquer outra neoplasia de célula B aberta; tais casos, no entanto, são classificados como amiloidose primária porque as suas características clínicas derivam dos efeitos da deposição de amiloide sem qualquer outra doença associada. Em quase todos os casos, os pacientes têm modesto aumento no número de plasmócitos na medula óssea, e as imunoglobulinas monoclonais ou cadeias leves livres podem ser encontradas no soro ou na urina. Claramente, esses pacientes têm proliferação subjacente de plasmócitos monoclonais com produção de uma proteína anormal, em vez de produção de massas tumorais, a manifestação predominante.

Amiloidose Sistêmica Reativa

Nesse tipo, os depósitos de amiloide apresentam distribuição sistêmica e são compostos de proteína AA. Essa categoria era chamada de amiloidose secundária porque é *secundária a uma condição inflamatória associada*. A manifestação comum na maioria dos casos de amiloidose sistêmica reativa é a lesão celular protraída que ocorre em uma gama de condições inflamatórias crônicas infecciosas e não infecciosas. Classicamente, tuberculose, bronquiectasias e osteomielite crônica eram as causas mais comuns; com o advento de terapias antimicrobianas eficazes, a amiloidose sistêmica reativa ocorre com mais frequência na presença de inflamação crônica causada por estados de autoimunidade (p. ex., AR, espondilite anquilosante e doença inflamatória intestinal). Pacientes com AR são particularmente suscetíveis a desenvolver amiloidose, com depósitos de amiloide afetando até 3% dos pacientes. Infecções crônicas da pele causadas pela administração subcutânea de narcóticos *skin-popping* também estão relacionadas a depósito de amiloide. Por fim, a amiloidose sistêmica reativa também pode ocorrer em associação a tumores que não são derivados das células do sistema imunológico, dos quais os mais comuns são o carcinoma de células renais e o linfoma de Hodgkin.

Amiloidose Familiar (Hereditária)

Uma variedade de formas familiares de amiloidose tem sido descrita, a maioria é rara e ocorre em áreas geográficas limitadas. A mais bem caracterizada é uma condição autossômica

recessiva chamada febre familiar do Mediterrâneo. É uma doença febril caracterizada por ataques de febre acompanhados por inflamação das superfícies serosas, incluindo peritônio, pleura e membrana sinovial. Esse distúrbio é encontrado principalmente em pessoas da Armênia, de origem judaica sefardita, e árabe. Ela está associada ao envolvimento generalizado do tecido indistinguível da amiloidose sistêmica reativa. As fibrilas de proteínas amiloides são constituídas por proteínas AA, sugerindo que essa forma de amiloidose está relacionada aos episódios recorrentes de inflamação que caracterizam esta doença. O gene para a febre familiar do Metiderrâneo é chamado *pyrin* e codifica uma proteína que é um componente do inflamassoma (Capítulo 2). Os doentes têm aumento da função das *pyrin* que resulta em superprodução constitutiva da citocina pró-inflamatória IL-1 e inflamação persistente.

Em contraste com a febre familiar do Mediterrâneo, um grupo de desordens autossômicas dominantes familiares é caracterizado pela deposição de amiloide predominantemente nos nervos periféricos e autonômico. Essas polineuropatias amiloidóticas familiares têm sido descritas em famílias em diferentes partes do mundo — por exemplo, Portugal, Japão, Suécia e Estados Unidos. Como mencionado anteriormente, as fibrilas nessas polineuropatias familiares são feitas de formas mutantes de transtirretina (ATTRS).

Amiloidose Localizada

Alguns depósitos de amiloide estão limitados a um único órgão ou tecido, sem envolvimento de outros locais no organismo. Os depósitos podem produzir massas nodulares detectadas macroscopicamente ou que só são evidentes ao exame microscópico. Depósitos nodulares de amiloide são encontrados com mais frequência nos pulmões, laringe, pele, bexiga, língua e região próxima do olho. Frequentemente existem infiltrados de linfócitos e plasmócitos na periferia dessas massas amiloides, o que nos leva a questionar se o infiltrado mononuclear não seria responsável pelo depósito de amiloide ou se é causado por ele. Pelo menos em alguns casos, o amiloide consiste na proteína AL, podendo, então, representar uma forma localizada de amiloide derivado de células do sistema imunológico.

Amiloide Endócrino

Depósitos microscópicos localizados de amiloide podem ser encontrados em determinados tumores endócrinos, como o carcinoma medular da tireoide, os tumores das ilhotas do pâncreas, os feocromocitomas e os carcinomas indiferenciados do estômago, assim como nas ilhotas de Langerhans dos pacientes com diabetes melito tipo 2. Nessas condições, as proteínas amiloides parecem ser derivadas dos hormônios (carcinoma medular) ou de outras proteínas (p. ex., peptídeo amiloide das ilhotas).

Amiloide do Envelhecimento

Diversas formas bem documentadas de depósitos amiloides ocorrem com o envelhecimento. A amiloidose senil sistêmica se refere ao depósito de amiloide nos pacientes idosos (em geral nos seus 70-80 anos). Devido ao envolvimento e consequente disfunção do coração (tipicamente apresentando-se como miocardiopatia restritiva e arritmias), essa forma também é chamada de *amiloidose cardíaca senil*. O amiloide nessa forma é composto da molécula normal de transtirretina. Além disso, outra forma que tem predominância de afetar apenas o coração resulta do depósito de formas mutantes de TTR. Cerca de 4% da população negra dos Estados Unidos é portadora de um alelo mutante, e a cardiopatia foi identificada em pacientes homozigotos e heterozigotos.

MORFOLOGIA

Não há padrões consistentes ou distintos de depósitos de amiloide em órgãos ou tecidos em qualquer das categorias citadas. No entanto, algumas generalizações podem ser feitas. Na amiloidose secundária às desordens de inflamação crônica, rins, fígado, baço, linfonodos, suprarrenais e tireoide, assim como outros tecidos, são tipicamente afetados. Apesar de a amiloidose primária (AL) associada às células do sistema imunológico não poder ser distinguida da forma secundária pela sua distribuição nos órgãos, ela envolve com mais frequência coração, trato gastrointestinal, trato respiratório, nervos periféricos, pele e língua. Entretanto, os mesmos órgãos afetados pela amiloidose sistêmica reativa (amiloidose secundária), incluindo rins, fígado e baço, também podem apresentar depósitos na forma da doença associada às células do sistema imunológico. A localização dos depósitos de amiloide nas síndromes hereditárias é variável. Na febre familiar do Mediterrâneo, a amiloidose pode ser disseminada, envolvendo rins, vasos sanguíneos, baço, trato respiratório e (raramente) o fígado. A localização do amiloide nas outras síndromes hereditárias pode ser inferida pelo nome dessas entidades.

Qualquer que seja a desordem clínica, a amiloidose pode ser aparente ou não ao exame macroscópico. Muitas vezes, pequenas quantidades não são reconhecidas até que se passe iodo e ácido sulfúrico na superfície de corte do órgão, o que resulta em coloração marrom-escura dos depósitos de amiloide. Quando o amiloide se acumula em grande quantidade, normalmente o órgão está aumentado de tamanho e apresenta coloração cinza, com consistência firme e cérea. **Na avaliação histológica, o depósito de amiloide é sempre extracelular e se inicia entre as células**, quase sempre próximo das membranas basais. À medida que se acumula, ele avança contra as células, cercando-as e destruindo-as. Na forma associada às células do sistema imunológico, depósitos perivasculares e vasculares são comuns.

O diagnóstico histológico do amiloide tem base quase exclusivamente em suas características de coloração. A técnica de coloração mais comum utiliza o vermelho-congo que, sob a luz comum, dá coloração rosa ou vermelha aos depósitos de amiloide. Sob luz polarizada e coloração com vermelho-congo, o amiloide tem birrefringência verde, semelhante à maçã verde (Fig. 4-33). Todas as formas de amiloide apresentam essa reação, causada pela configuração cruzada de folhas do tipo B das fibrilas de amiloide. O diagnóstico pode ser confirmado pela microscopia eletrônica, que revela fibrilas finas, amorfas, sem orientação. O amiloide dos tipos AA, AL e ATTR também pode ser distinguido pela coloração imuno-histoquímica específica.

Como o padrão de envolvimento dos órgãos varia nas diferentes formas clínicas de amiloidose, descrevemos aqui o envolvimento de cada órgão principal separadamente.

Rins. A amiloidose dos rins representa o envolvimento mais comum e mais grave dessa desordem. Na visão macroscópica, os rins podem parecer normais ou apresentam-se anormalmente grandes, pálidos, cinza e firmes; nos casos de longa duração, o tamanho dos rins pode estar diminuído. Microscopicamente, **os depósitos de amiloide são encontrados sobretudo nos glomérulos**, mas também estão presentes no tecido intersticial peritubular, assim como na parede dos vasos sanguíneos. A princípio, os glomérulos desenvolvem depósitos focais na matriz mesangial e espessamento difuso ou nodular da membrana basal das alças capilares. Com a

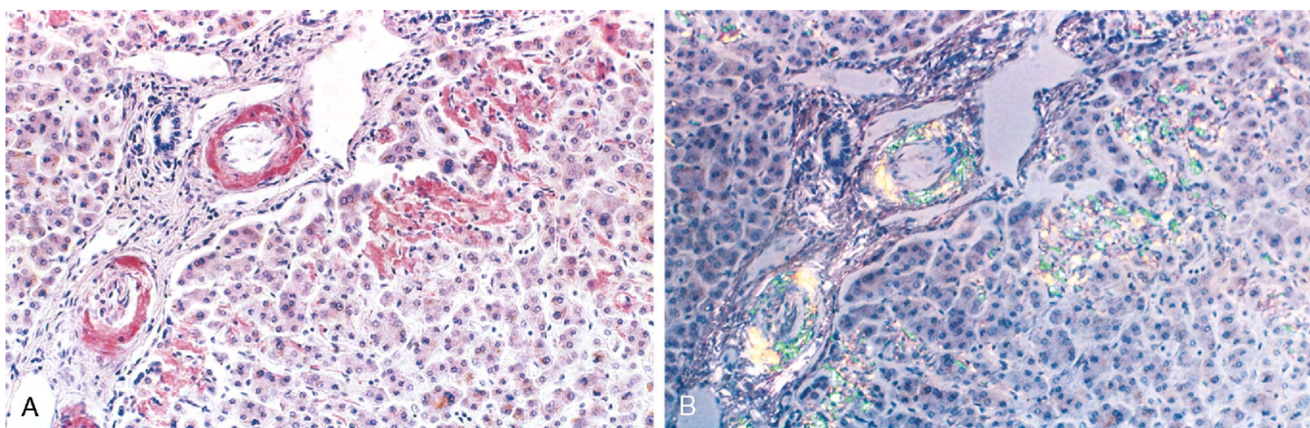


Figura 4-33 Amiloidose: envolvimento hepático. **A,** Seção de fígado com coloração pelo vermelho-congo revela depósitos de amiloide rosa-avermelhado na parede dos vasos sanguíneos e ao longo dos sinusoides. **B**, Note a birrefringência amarelo-esverdeada dos depósitos quando observados pela microscopia com luz polarizada.

(Cortesia dos Drs. Trace Worrell e Sandy Hinton, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

evolução da doença, os depósitos invadem a luz capilar, ocasionando obliteração total do tufo glomerular (Fig. 4-34, A). Os depósitos intersticiais peritubulares estão em muitos casos associados ao aparecimento de cristais amorfos cor-de-rosa na luz dos túbulos, possivelmente de natureza proteica. O amiloide pode se depositar na parede dos vasos sanguíneos de todos os tamanhos, muitas vezes causando estreitamento vascular acentuado.

Baço. A amiloidose do baço costuma provocar aumento moderado e até acentuado do baço (200-800 gm). Por motivos desconhecidos, desenvolve-se um de dois padrões. Os depósitos podem estar limitados a folículos esplênicos, produzindo aparência semelhante à tapioca no exame macroscópico ("baço em sagu") ou o envolvimento pode afetar principalmente os seios esplênicos, podendo estender-se para a polpa esplênica, formando depósitos grandes, semelhantes a folhas ("baço lardáceo"). Nos dois padrões, o baço apresenta consistência firme. A presença de sangue nos seios esplênicos confere uma cor avermelhada aos depósitos cerosos cinza-pálido friáveis.

Fígado. A amiloidose do fígado pode causar aumento maciço (de até 9.000 gm) do fígado. Nesses casos avançados, o fígado apresenta-se extremamente pálido, acinzentado e ceroso, tanto na superfície externa quanto na seção de corte. Na avaliação histológica, os depósitos de **amiloide aparecem inicialmente no espaço de Disse**, aumentando progressivamente, avançando no parênquima hepático e sinusoides adjacentes (Fig. 4-33). As células hepáticas aprisionadas sofrem atrofia de compressão, sendo substituídas por folhas de amiloide; vale ressaltar que a função hepática pode estar preservada mesmo na presença de envolvimento grave.

Coração. A amiloidose do coração pode ocorrer como envolvimento isolado do órgão ou parte da distribuição sistêmica. Quando está acompanhado de envolvimento sistêmico, costuma estar associado a discrasias das células do sistema imunológico. A forma isolada (amiloidose senil) é em geral confinada a indivíduos idosos. Os depósitos podem não ser evidentes no exame macroscópico ou causar aumento mínimo a moderado do coração. O achado macroscópico mais característico inclui elevações subendocárdicas rosa-acinzentadas semelhante a gotículas de orvalho, evidentes, sobretudo, nas câmaras atriais. No exame histológico, os depósitos são encontrados, tipicamente, no miocárdio, começando **entre as fibras cardíacas** e, com a evolução da desordem, podem causar sua atrofia por compressão (Fig. 4-34, B).

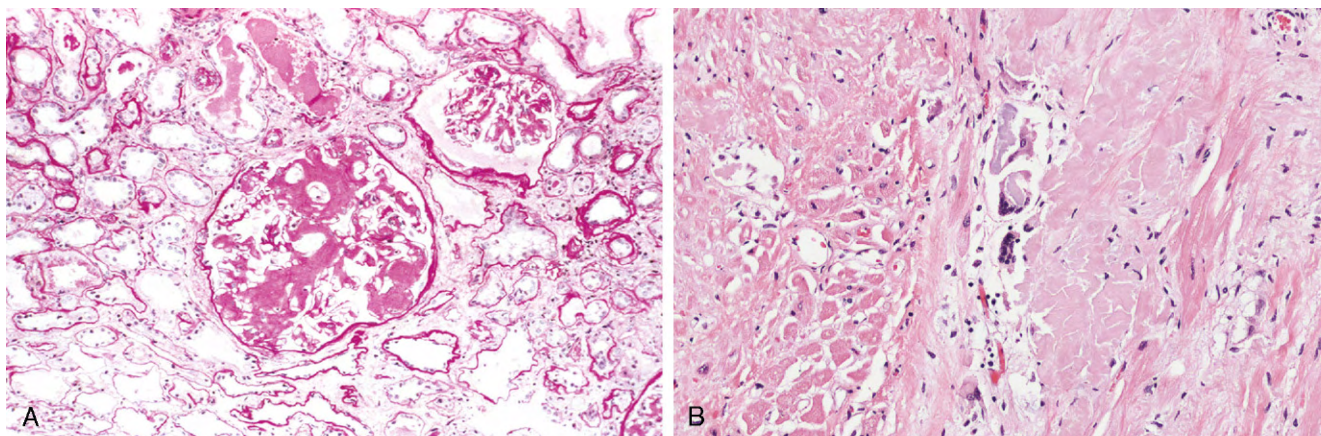


Figura 4-34 Amiloidose: envolvimento renal e cardíaco. **A**, Amiloidose renal. A arquitetura glomerular está quase totalmente obliterada pelo acúmulo maciço de amiloide. **B**, Amiloidose cardíaca. Fibras miocárdicas atróficas estão separadas pelo amiloide sem estrutura, de coloração rosa.

Outros Órgãos. Em geral, a amiloidose de outros órgãos ocorre na doença sistêmica. Glândulas suprarrenais, tireoide e hipófise são locais comuns de envolvimento. Nesse caso, o depósito amiloide também se inicia em relação a células do estroma e endoteliais, comprimindo progressivamente as células parenquimatosas. É surpreendente que grande quantidade de amiloide possa estar presente em qualquer uma dessas glândulas endócrinas sem distúrbio aparente de sua função. No trato gastrointestinal, um dos locais preferidos, o amiloide pode ser encontrado em todos os níveis, algumas vezes produzindo massas tumorais que devem ser diferenciadas de neoplasias. Depósitos nodulares na língua podem produzir **macroglossia**. Com base no envolvimento frequente do trato gastrointestinal nos casos sistêmicos, biópsias da gengiva, intestino e reto auxiliam no diagnóstico de casos suspeitos. O depósito de amiloide de β2-microglobulina em pacientes em diálise de longo termo ocorre com mais frequência nos **ligamentos carpais do punho**, ocasionando compressão do nervo mediano (síndrome do túnel do carpo).

Evolução Clínica

A amiloidose pode ser um achado de necropsia em pacientes que aparentemente não apresentavam manifestações clínicas ou pode ser responsável por disfunções clínicas graves e até mesmo morte. A evolução clínica depende dos locais ou órgãos afetados e de sua gravidade. Queixas inespecíficas, como fraqueza, fadiga e perda de peso, são os sintomas iniciais mais comuns. Com a evolução da doença, a amiloidose tende a se manifestar em uma das seguintes maneiras: doença renal, hepatomegalia, esplenomegalia ou anormalidades cardíacas. O envolvimento renal, dando origem a proteinúria grave (síndrome nefrótica) (Capítulo 13) é quase sempre a principal causa de sintomas na amiloidose sistêmica reativa. A progressão da doença pode levar à insuficiência renal, uma causa importante de óbito na amiloidose. A hepatoesplenomegalia raramente causa disfunção clínica significativa, mas pode ser a manifestação inicial. A amiloidose cardíaca tende a se manifesrar como distúrbios de condução ou como cardiopatia restritiva (Capítulo 10). As arritmias cardíacas são uma importante causa de óbito na amiloidose cardíaca. Em uma série grande, 40% dos pacientes com amiloide AL morreram em consequência de doença cardíaca.

Pode-se suspeitar do diagnóstico de amiloidose com base nos sinais e sintomas clínicos e de alguns achados já mencionados; entretanto, exames mais específicos devem ser feitos para o diagnóstico definitivo. A biópsia e a subsequente coloração pelo vermelho-congo são as ferramentas mais importantes no diagnóstico de amiloidose. Em geral, a biópsia é feita em um órgão com suspeita de envolvimento. Por exemplo, a biópsia renal é útil na presença de anormalidades urinárias. As biópsias retais e de gengiva contêm amiloide em até 75% dos casos de amiloidose generalizada. O exame de aspirados de gordura abdominal e coloração pelo vermelho-congo é um método simples e de baixo risco. Nos casos suspeitos de amiloidose AL, deve-se fazer a eletroforese e a imunoeletroforese de proteínas do plasma e da urina. Aspirados de medula óssea nesses casos mostram plasmacitose, mesmo que na ausência de lesões de mieloma múltiplo no esqueleto. A análise proteômica dos tecidos afetados vem sendo largamente utilizada para detecção de pequenas quantidades de amiloides (de aspirados gordurosos) e para identificação definitiva para o tipo de amiloidose.

O prognóstico para os pacientes com amiloidose generalizada é sombrio, com sobrevida média de 1-3 anos após o diagnóstico. Na amiloidose AA, o prognóstico depende também do controle da condição de base. Os pacientes com amiloidose associada ao mieloma apresentam prognóstico ainda mais sombrio, apesar de poderem apresentar alguma resposta aos fármacos citotóxicos utilizados no tratamento da desordem principal. A reabsorção do amiloide após o tratamento da condição associada vem sendo relatada, mas é rara.

RESUMO

Amiloidose

- A amiloidose é uma desordem caracterizada por depósitos extracelulares de proteínas com dobras incorretas que se agregam na forma de fibrilas insolúveis.
- O depósito dessas proteínas pode ser resultante de produção excessiva de proteínas com tendência a dobras incorretas e agregação, mutações que produzem proteínas que não podem ser dobradas de forma correta e degradação proteolítica defeituosa ou incompleta de proteínas extracelulares.
- A amiloidose pode ser localizada ou sistêmica. Ela ocorre em associação a uma variedade de desordens primárias, incluindo a proliferação monoclonal de plasmócitos (no qual os depósitos de amiloide consistem em cadeias leves de imunoglobulinas); doenças inflamatórias crônicas, como a AR (depósitos de proteína amiloide A derivada de uma proteína de fase aguda produzida na inflamação); doença de Alzheimer (proteína amiloide B); condições familiares nas quais os depósitos de amiloide consistam em formas mutantes de proteínas normais (p. ex., a transtirretina, nas polineuropatias amiloides familiares) e amiloidose relacionada à diálise (depósitos de β_2-microglobulina, cuja remoção é defeituosa).
- Os depósitos de amiloide causam lesão tecidual e alteram a função normal por meio da pressão que causam nas células e nos tecidos. Eles não desencadeiam resposta inflamatória.

BIBLIOGRAFIA

Banchereau J, Pascual V: Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. Immunity 25:383, 2006. *[A review of the recently discovered role of interferons in SLE and other autoimmune diseases, and the potential for targeting this family of cytokines for therapy.]*

Campbell DJ, Koch MA: Phenotypic and functional specialization of FoxP3+ regulatory T cells. Nat Rev Immunol 11:119, 2011. *[A current review of the properties and functions of regulatory T cells.]*

Chervonsky A: Influence of microbial environment on autoimmunity. Nat Immunol 11:28, 2010. *[A summary of the role of microbes and other environmental factors in the development of autoimmunity.]*

Cunningham-Rundles C, Ponda PP: Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. Nat Rev Immunol 5:880, 2006. *[Excellent, up-to-date review of primary immunodeficiencies.]*

Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. N Engl J Med 345:340, 2001. *[A readable overview of the etiology, pathogenesis, and therapy for autoimmune diseases.]*

Douek DC, Roederer M, Koup RA: Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. Annu Rev Med 60:471, 2009. *[A balanced discussion of the pathogenesis of AIDS, and the still unresolved issues.]*

Fairhurst AM, Wandstrat AE, Wakeland EK: Systemic lupus erythematosus: multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease.

Adv Immunol 92:1, 2006. *[A comprehensive review of the genetics of SLE in humans and animal models, and the pathogenic mechanisms deduced from identification of susceptibility genes.]*

Fischer A: Human primary immunodeficiency diseases. Immunity 28:835, 2008. *[An excellent summary of primary immunodeficiencies affecting the innate and adaptive immune systems.]*

Galli SJ: The development of allergic inflammation. Nature 454:445, 2008. *[An excellent review of the mechanisms of inflammation in allergic diseases.]*

Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J: The neuropathogenesis of AIDS. Nat Rev Immunol 5:69, 2005. *[A discussion of the pathogenesis of HIV -associated dementia.]*

Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease. Cell 130:25, 2007. *[An excellent discussion of the checkpoints that prevent autoimmunity and why these might fail.]*

Jancar S, Sanchez Crespo M: Immune complex–mediated tissue injury: a multistep paradigm. Trends Immunol 26:48, 2005. *[A summary of the mechanisms of immune complex–mediated tissue injury.]*

Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK: The pathogenesis of systemic sclerosis. Annu Rev Pathol 6:509, 2011. *[An excellent review of the pathogenesis of systemic sclerosis, and the many unanswered questions.]*

Kay AB: Allergy and allergic diseases. First of two parts. N Engl J Med 344:30, 2001. *[Excellent two-part review of the mechanisms and manifestations of immediate hypersensitivity.]*

Kyewski B, Klein L: A central role for central tolerance. Annu Rev Immunol 24:571, 2006. *[A discussion of the mechanisms of central tolerance, with a focus on T cells.]*

Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 349:583, 2003. *[Good review of the general pathogenic mechanisms in various forms of systemic amyloidosis.]*

Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. Annu Rev Pathol 4:19, 2009. *[A review of the mechanisms that lead to vascular disease in chronic graft rejection.]*

Moir S, Chun TW, Fauci AS: Pathogenic mechanisms of HIV disease. Annu Rev Pathol 6:223, 2011. *[A discussion of current concepts of the mechanisms by which HIV causes immunodeficiency.]*

Mueller DL: Mechanisms maintaining peripheral tolerance. Nat Immunol 11:21, 2010. *[A discussion of the mechanisms of peripheral tolerance, with an emphasis on T cells.]*

Nankivell BJ, Alexander SI: Rejection of the kidney allograft. N Engl J Med 363:1451, 2010. *[Good review of the mechanisms of recognition and rejection of allografts and the development of new strategies for treating rejection.]*

Notarangelo LD: Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 125:S182, 2010. *[An update on congenital immunodeficiencies and their molecular basis.]*

O'Shea JJ, Paul WE: Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. Science 327:1098, 2010. *[An excellent review of the development and functions of helper T cell subsets, and the uncertainties in the field.]*

Palmer MT, Weaver CT: Autoimmunity: increasing suspects in the CD4+ T cell lineage. Nat Immunol 11:36, 2010. *[A thoughtful discussion of the central role of CD4+ T cells in the pathogenesis of autoimmune diseases.]*

Pepys MB: Amyloidosis. Annu Rev Med 57:223, 2006. *[An excellent review of the pathogenesis, clinical features and therapeutic approaches in amyloidosis.]*

Rahman A, Isenberg DA: Systemic lupus erythematosus. New Engl J Med 358:929, 2008. *[An excellent review of the pathogenesis and genetics of SLE.]*

Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA: FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. Nat Rev Immunol 10:490, 2010. *[An excellent discussion of the properties and role of regulatory T cells in humans.]*

Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M: Regulatory T: cells and immune tolerance. Cell 133:775, 2008. *[An excellent review of the properties and functions of regulatory T cells.]*

Stone J, Zen Y, Deshpande V: IgG4-related disease. New Engl J Med, in press, 2011. [*A comprehensive discussion of the features and likely pathogenesis of this recently recognized entity*.].

Vercelli D: Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. Nat Rev Immunol 8:169, 2008. *[A summary of the known susceptibility genes for asthma and other allergic diseases.]*

Voulgarelis M, Tzioufas AG: Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. Nat Rev Rheumatol 6:529, 2010. *[A good discussion of what is known and not known about the pathogenesis of Sjögren's syndrome.]*

Zenewicz L, Abraham C, Flavell RA, Cho J: Unraveling the genetics of autoimmunity. Cell 140:791, 2010. *[An update on susceptibility genes for autoimmune diseases, how these are identified, and their significance.]*

Página deixada intencionalmente em branco

CAPÍTULO

5 Neoplasia

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O câncer é a segunda principal causa de morte nos Estados Unidos; somente as doenças cardiovasculares exigem um tributo mais elevado. Ainda mais agoniante que a mortalidade associada é o sofrimento físico e emocional infligido pelas neoplasias. Os pacientes e o público com frequência indagam: "Quando haverá cura para o câncer?" É difícil a resposta a essa pergunta simples porque o câncer não é uma doença, mas muitas desordens que compartilham uma profunda desregulação de crescimento. Alguns cânceres, como os linfomas de Hodgkin, são altamente curáveis, enquanto outros, como o câncer do pâncreas, são praticamente sempre fatais. A única esperança para o controle do câncer é aprender mais sobre sua patogenia, e largos passos foram dados na compreensão da base molecular do câncer. Este capítulo aborda a biologia básica da neoplasia — a natureza das neoplasias benignas e malignas, bem como a base molecular da transformação neoplásica. Também se discutem a resposta do hospedeiro aos tumores e as caracte rísticas clínicas da neoplasia.

Antes de discutirmos as características das células cancerosas e os mecanismos da carcinogênese, é relevante resumir as características fundamentais e compartilhadas dos cânceres:

- *O câncer é uma desordem genética* causada por mutações do DNA que (em sua maior parte) são adquiridas espontaneamente ou induzidas por agressões do ambiente. Além disso, os cânceres geralmente mostram alterações epigenéticas, como o aumento focal da metilação de DNA e alterações nas modificações da histona, as quais por sua vez se originam de mutações adquiridas em genes que regulam essas modificações. Essas alterações genéticas e epigenéticas alteram a expressão ou função de genes-chave que regulam os processos celulares fundamentais, como crescimento, sobrevida e senescência.
- *Essas alterações genéticas são hereditárias e passadas para as células-filhas na divisão celular.* Como resultado, *as células que ancoram essas alterações estão sujeitas à seleção darwiniana* (sobrevivência da mais ajustada, discutivelmente o conceito científico mais importante já concebido), em que as células que sofrem mutações proporcionam as vantagens de crescimento ou sobrevivência, passando para trás suas vizinhanças e chegando desse modo a dominar a população. A seleção darwiniana também tem um papel na progressão e recorrência dos cânceres, como é discutido em mais detalhes adiante. Como as vantagens seletivas são conferidas a uma única célula que acaba dando origem ao tumor, todos os tumores são *clonais* (isto é, é a progênie de uma célula).
- *O acúmulo de mutações dá origem a uma série de propriedades chamadas características do câncer.* Estas incluem (1) autossuficiência nos sinais de crescimento, pelos quais o crescimento

dos cânceres se torna autônomo e não é regulado por indícios fisiológicos; (2) ausência de resposta aos sinais inibidores de crescimento que controlam as proliferações celulares não neoplásicas, como a hiperplasia; (3) evasão da morte celular, permitindo que as células cancerosas sobrevivam sob condições que induzem apoptose em células normais; (4) potencial replicativo ilimitado tornando, portanto, as células cancerosas imortais; (5) desenvolvimento da angiogênese para sustentar o crescimento das células cancerosas; (6) capacidade de invadir tecidos locais e disseminar-se para locais distantes; (7) reprogramação das vias metabólicas — especificamente, uma alteração para a glicólise aeróbica, mesmo quando há abundante oxigênio; e (8) capacidade de escapar do sistema imune. As alterações genéticas que dão origem a essas características dos cânceres são sustentadas e permitidas pelo desenvolvimento de instabilidade genômica, acrescentando mais combustível à fogueira. As confirmações moleculares dessas características são discutidas em detalhes em seção posterior.

A compreensão das anormalidades celulares e moleculares nas células cancerosas está levando a uma revolução no tratamento do câncer encontrada na pesquisa básica e é um dos triunfos emergentes da ciência biomédica.

NOMENCLATURA

Neoplasia literalmente significa "novo crescimento". Diz-se que células neoplásicas são *transformadas* porque continuam a se replicar, aparentemente "desatentas" às influências regulatórias que controlam o crescimento celular normal. As neoplasias, portanto, desfrutam de certo grau de autonomia e tendem a aumentar de tamanho independentemente de seu ambiente local. Sua autonomia, porém, não é absolutamente completa. Algumas neoplasias requerem suporte endócrino, e tais dependências algumas vezes podem ser exploradas terapeuticamente. Todas as neoplasias dependem do hospedeiro para sua nutrição e suprimento sanguíneo.

No uso médico comum, geralmente uma neoplasia é referida como *tumor*, e o estudo dos tumores é chamado de *oncologia* (de *oncos*, "tumor", e *logos*, "estudo de"). Entre os tumores, a divisão de neoplasias em categorias benigna e maligna baseia-se no julgamento do comportamento clínico potencial de um tumor.

- Diz-se que um tumor é *benigno* quando suas características micro e macroscópicas são consideradas relativamente inocentes, indicando que permanecerá localizado, e é tratável com a remoção cirúrgica; geralmente o paciente sobrevive. Note-se, porém, que os tumores benignos podem produzir mais do que massas localizadas e, algumas vezes, são responsáveis por doença grave.
- Os tumores malignos são coletivamente referidos como *cânceres,* termo derivado da palavra em latim "caranguejo" — ou seja, eles aderem a qualquer parte onde se agarram e de maneira obstinada, semelhante ao comportamento do caranguejo. O termo *maligno* aplica-se a uma neoplasia indicando que a lesão pode invadir e destruir estruturas adjacentes e disseminar-se para locais distantes (metástases) para causar morte. Nem todos os cânceres prosseguem em um curso tão mortal. Os mais agressivos também são alguns dos mais curáveis, mas a designação *maligno* constitui uma bandeira vermelha.

Todos os tumores, benignos e malignos, têm dois componentes básicos: (1) o *parênquima,* constituído por células neoplásicas ou transformadas, e (2) o *estroma*, constituído por tecido conectivo, vasos sanguíneos e células inflamatórias derivadas do hospedeiro. O parênquima da neoplasia determina principalmente o seu comportamento biológico, e é desse componente que deriva o seu nome. O estroma é crucial para o crescimento da neoplasia, uma vez que contém o suprimento sanguíneo e dá suporte ao crescimento das células parenquimatosas. Embora o comportamento biológico dos tumores reflita principalmente o comportamento das células parenquimatosas, existe uma percepção crescente de que as células estromais e as neoplásicas mantêm uma "conversação" em mão dupla que influencia o crescimento do tumor.

Tumores Benignos

Em geral, a designação dos tumores benignos é feita acrescentando-se o sufixo *-oma* ao tipo celular do qual eles surgem. Um tumor benigno que surge em tecido fibroso é um *fibroma*; um tumor benigno cartilaginoso é um *condroma.* A nomenclatura dos tumores epiteliais benignos é mais complexa. Eles são classificados, algumas vezes, com base em seu padrão microscópico e, em outras ocasiões, com base em seu padrão macroscópico. Outros são classificados por suas células de origem.

Por exemplo, o termo *adenoma* é aplicado geralmente a neoplasias benignas epiteliais, que produzem padrões glandulares, e a neoplasias derivadas de glândulas, mas que não mostram necessariamente padrões glandulares. Uma neoplasia epitelial benigna que surge das células tubulares renais e cresce em padrões do tipo glandular é denominada adenoma, como também é uma massa de células epiteliais benignas que não produz padrões glandulares, mas tem sua origem no córtex suprarrenal. Os *papilomas* são neoplasias epiteliais benignas, que crescem em qualquer superfície, produzem frondes micro ou macroscópicas semelhantes a dedos. Um *pólipo* é uma massa que se projeta acima de uma superfície mucosa, como no intestino, para formar uma estrutura macroscopicamente visível (Fig. 5-1). Embora seja um termo usado com frequência para tumores benignos, alguns tumores malignos também podem crescer como pólipos, enquanto outros pólipos (como os pólipos nasais) não são neoplásicos, mas têm origem inflamatória. *Cistadenomas* são massas císticas ocas que surgem tipicamente no ovário.

Tumores Malignos

A nomenclatura dos tumores malignos segue essencialmente a dos tumores benignos, com certos acréscimos e exceções.

- Neoplasias malignas que surgem em tecidos mesenquimais "sólidos" ou seus derivados são chamadas de *sarcomas*, enquanto aquelas surgidas de células mesenquimais sanguíneas são chamadas de leucemias ou linfomas. Os sarcomas são designados pelo tipo celular de que são compostos, que é presumivelmente sua célula de origem. Assim, um câncer com origem no tecido fibroso é um *fibro*ssarcoma, enquanto uma neoplasia maligna composta por condrócitos é um *condro*ssarcoma.
- Embora os epitélios do corpo derivem das três camadas germinativas, as neoplasias malignas das células epiteliais são chamadas de *carcinomas*, independentemente do tecido de origem. Assim, uma neoplasia maligna que surge no epitélio tubular renal (mesoderma) é um carcinoma, como o são os cânceres que surgem na pele (ectoderma) e no epitélio do revestimento intestinal (endoderma). Além disso, o mesoderma pode dar origem a carcinomas (epiteliais), sarcomas (mesenquimais) e tumores hematolinfoides (leucemias e linfomas).
- Os carcinomas são ainda mais subdivididos. Os carcinomas que crescem em padrão glandular são chamados de

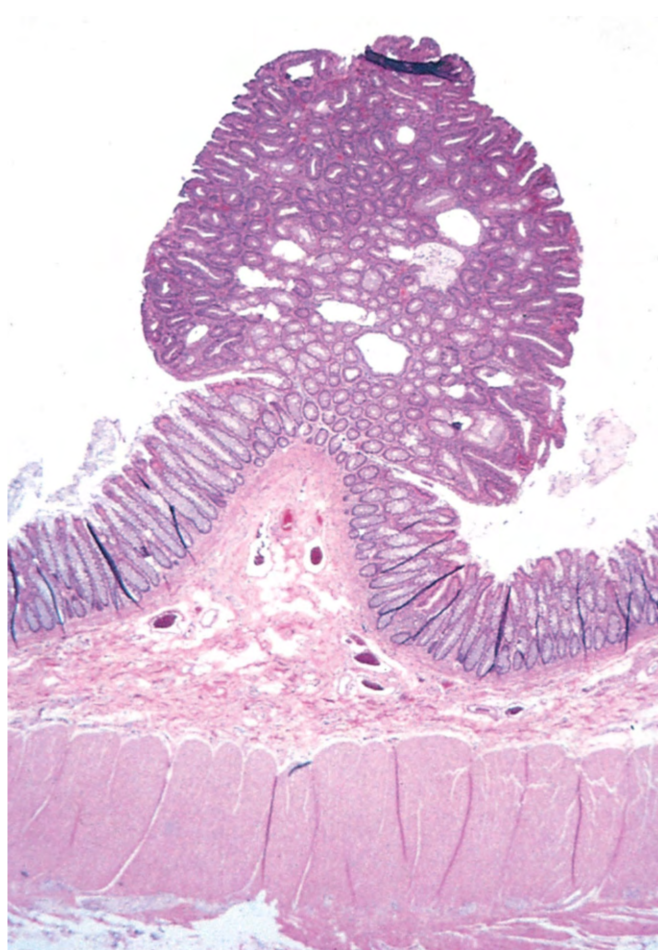


Figura 5-1 Pólipo colônico. Esse tumor glandular (adenoma) é visto no lúmen colônico. O pólipo é fixado à mucosa por um pedículo distinto.

adenocarcinomas, enquanto aqueles que produzem células escamosas são chamados de *carcinomas de células escamosas*. Algumas vezes, pode-se identificar o tecido ou órgão de origem, como na designação *adenocarcinoma de células renais*. Outras vezes, o tumor mostra pouca ou nenhuma diferenciação e deve ser chamado de *carcinoma mal diferenciado* ou *indiferenciado*.

As células transformadas em uma neoplasia, seja benigna ou maligna, quase sempre são assemelhadas, como se todas tivessem derivado de uma única progenitora, compatível com a origem monoclonal dos tumores. Em alguns casos incomuns, porém, as células tumorais sofrem *diferenciação divergente*, criando os chamados *tumores mistos*. O melhor exemplo é o tumor misto de glândula salivar. Esses tumores têm componentes epiteliais óbvios dispersos pelo estroma fibromixoide, algumas vezes ancorando ilhas de cartilagem ou osso (Fig. 5-2). Acredita-se que todos esses elementos diversos derivem de células epiteliais ou mioepiteliais, ou de ambas, e a designação preferida para essas neoplasias é *adenoma pleomórfico*. O fibroadenoma da mama feminina é outro tumor misto comum. Esse tumor benigno contém uma mistura de elementos ductais proliferativos (adenoma) incrustados em um tecido fibroso frouxo (fibroma). Embora somente o componente fibroso seja neoplásico, o termo *fibroadenoma* continua em uso comum.

Teratoma é um tipo especial de tumor misto que contém células maduras ou imaturas reconhecíveis ou tecidos representativos de mais de uma camada de células germinativas e, algumas vezes, de três. Os teratomas originam-se de células germinativas totipotentes, como aquelas anormalmente presentes em restos embrionários sequestrados da linha média. As células germinativas têm capacidade de se diferenciar em quaisquer tipos celulares no corpo adulto; portanto, não surpreende que possam dar origem a neoplasias que simulam, de maneira confusa, porções de osso, epitélio, músculo, gordura, nervo e outros tecidos.

Os nomes específicos das formas mais comuns de neoplasias são listados na Tabela 5-1. Pode-se notar algumas inconsistências flagrantes. Por exemplo, são usados os termos *linfoma*, *mesotelioma*, *melanoma* e *seminoma* para neoplasias malignas. Infelizmente para os estudantes, essas exceções estão firmemente arraigadas na terminologia médica.

Há outros casos de terminologia confusa:

- *Hamartoma* é uma massa de tecido desorganizado nativo de um local específico. O exame histopatológico pode mostrar uma massa de células hepáticas maduras, mas desorganizadas, vasos sanguíneos e, possivelmente, ductos biliares dentro do fígado ou um nódulo no pulmão contendo ilhas de cartilagem, brônquios e vasos sanguíneos. Os hamartomas são tradicionalmente considerados malformações desenvolvimentares, mas alguns estudos genéticos mostraram a presença de translocações adquiridas, sugerindo origem neoplásica.
- *Coristoma* é uma anomalia congênita que consiste em um resto heterotópico de células. Por exemplo, um pequeno nódulo de tecido pancreático normalmente organizado pode ser encontrado na submucosa do estômago, duodeno ou intestino delgado. Esse resto heterotópico pode estar repleto de ilhotas de Langerhans e glândulas exócrinas. A designação *-oma*, conotando neoplasia, confere ao resto heterotópico uma gravidade além de sua usual pouca significância.

Embora a terminologia das neoplasias lamentavelmente não seja simples, uma firme compreensão da nomenclatura é importante por ser a linguagem pela qual a natureza e a significância dos tumores são categorizadas.

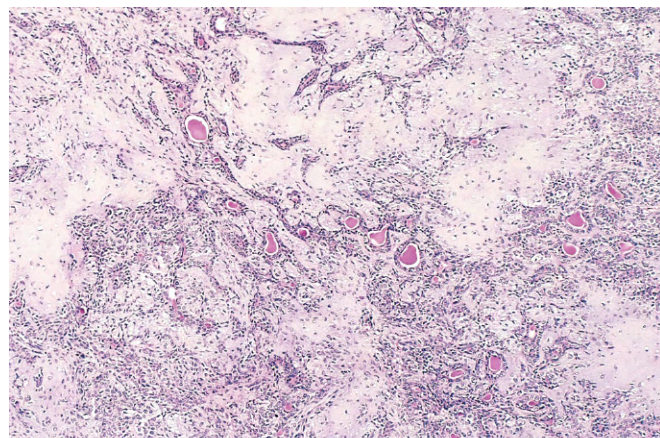


Figura 5-2 O tumor misto da glândula parótida contém células epiteliais formando ductos e estroma mixoide semelhantes a cartilagem.
(Cortesia do Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Tabela 5-1 Nomenclatura dos Tumores

Tecido de Origem	Benigno	Maligno
Composição da Célula Parenquimatosa		
Tecido conjuntivo e derivados	Fibroma	Fibrossarcoma
	Lipoma	Lipossarcoma
	Condroma	Condrossarcoma
	Osteoma	Sarcoma osteogênico
Tecidos endoteliais e relacionados		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Angiossarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiossarcoma
Mesotélio		Mesotelioma
Revestimento cerebral	Meningioma	Meningioma invasivo
Células sanguíneas e células relacionadas		
Células hematopoéticas		Leucemias
Tecido linfoide		Linfomas
Músculo		
Liso	Leiomioma	Leiomiossarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiossarcoma
Tumores de origem epitelial		
Escamoso estratificado	Papiloma de células escamosas	Carcinoma epidermoide ou de células escamosas
Células basais da pele ou anexos		Carcinoma de células basais
Revestimento epitelial das glândulas ou ductos	Adenoma	Adenocarcinoma
	Papiloma	Carcinomas papilares
	Cistadenoma	Cistadenocarcinoma
Passagens respiratórias	Adenoma bronquial	Carcinoma broncogênico
Epitélio renal	Adenoma tubular renal	Carcinoma de células renais
Células hepáticas	Adenoma de células hepáticas	Carcinoma hepatocelular
Epitélio do trato urinário (transicional)	Papiloma urotelial	Carcinoma urotelial
Epitélio placentário	Mola hidatiforme	Coriocarcinoma
Epitélio testicular (células germinativas)		Seminoma
		Carcinoma embrionário
Tumores de melanócitos	Nevo	Melanoma maligno
Mais de um Tipo Celular Neoplásico — Tumores Mistos, Normalmente Derivados de uma Camada de Célula Germinativa		
Glândulas salivares	Adenoma pleomórfico (tumor misto de glândula salivar)	Tumor misto maligno de glândula salivar
Anlage renal		Tumor de Wilms
Mais de um Tipo de Célula Neoplásica Derivado de Mais de uma Camada Germinativa — Teratogênico		
Células totipotentes nas gônadas ou em restos embrionários	Teratoma maduro, cisto dermoide	Teratoma imaturo, teratocarcinoma

CARACTERÍSTICAS DAS NEOPLASIAS BENIGNAS E MALIGNAS

Nada é mais importante para um paciente com tumor do que ouvir: "É benigno." Em geral, os tumores benignos parecem ser geneticamente "simples", abrigando menos mutações que os cânceres, e geneticamente estáveis, com poucas alterações no genótipo com o tempo. A última característica provavelmente explica por que os tumores benignos, como os lipomas e leiomiomas, raramente se transformam em malignidades, se isso ocorrer. Na prática, a determinação de benigno *versus* maligno é efetuada com notável acurácia usando critérios clínicos e anatômicos bem estabelecidos, mas algumas neoplasias desafiam a fácil caracterização. Certas características podem indicar inocência e outras podem indicar malignidade. Tais problemas não são a regra, contudo, e *há quatro características fundamentais pelas quais se podem distinguir tumores benignos e malignos: diferenciação e anaplasia, velocidade de crescimento, invasão local e metástase.*

Diferenciação e Anaplasia

A diferenciação e a anaplasia são características observadas apenas em células parenquimatosas que constituem os elementos transformados das neoplasias. A diferenciação das células tumorais parenquimatosas refere-se à extensão em que se assemelham aos seus antepassados normais morfológica e funcionalmente.

- Neoplasias benignas são compostas por células bem diferenciadas que se assemelham estreitamente a suas contrapartes normais. Um lipoma é constituído por células adiposas maduras carregadas com vacúolos lipídicos, e um condroma é constituído por células de cartilagem maduras que sintetizam sua matriz cartilaginosa — evidência de diferenciação funcional e morfológica. Em tumores benignos bem diferenciados, normalmente as mitoses são raras e sua configuração é normal.
- Neoplasias malignas caracterizam-se por ampla gama de diferenciações celulares parenquimatosas, desde as bem diferenciadas (Fig. 5-3) até as completamente indiferenciadas.

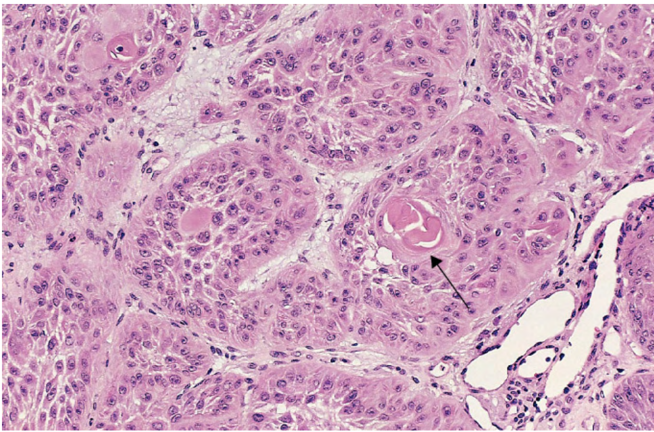


Figura 5-3 Carcinoma de células escamosas bem diferenciadas da pele. As células tumorais são surpreendentemente semelhantes às células epiteliais escamosas, com pontes intercelulares e ninhos de queratina (*seta*).
(Cortesia do Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Schooll, Dallas, Texas.)

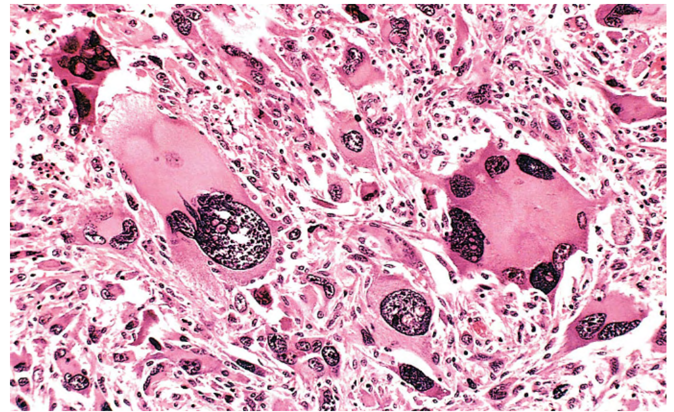


Figura 5-4 Tumor anaplásico do músculo esquelético (rabdomiossarcoma). Note o acentuado pleomorfismo celular e nuclear, núcleos hipercromáticos e células gigantes tumorais.
(Cortesia do Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Por exemplo, adenocarcinomas bem diferenciados da tireoide podem conter folículos com aparência normal. Algumas vezes pode ser difícil distinguir esses tumores das proliferações benignas. Entre os dois extremos situam-se os tumores livremente referidos como *moderadamente bem diferenciados*. O estroma que contém o suprimento sanguíneo é crucial para o crescimento de tumores, mas não ajuda na separação dos tumores benignos dos malignos. A quantidade de tecido conjuntivo estromal determina, porém, a consistência da neoplasia. Certos cânceres induzem um estroma fibroso abundante (desmoplasia), tornando-os duros, os chamados tumores cirrosos.

- Diz-se que as neoplasias malignas compostas por células indiferenciadas são *anaplásicas*. A falta de diferenciação, ou anaplasia, é considerada uma característica de malignidade. O termo *anaplasia* significa literalmente "formação retrógrada" — sugerindo desdiferenciação ou perda de diferenciação estrutural e funcional das células normais. Sabe-se agora, contudo, que pelo menos alguns cânceres surgem de células-tronco nos tecidos; nesses tumores, a falha na identificação, em vez de desdiferenciação de células especializadas, é a responsável por sua aparência indiferenciada. Estudos recentes também indicam que, em alguns casos, a desdiferenciação de células aparentemente maduras ocorre durante a carcinogênese. As células anaplásicas mostram acentuado *pleomorfismo* (isto é, variação de tamanho e forma) (Fig. 5-4). Muitas vezes, *os núcleos são extremamente hipercromáticos* (coloração escura) e grandes, resultando em aumento da proporção nuclear para a citoplasmática que pode se aproximar de 1:1 em vez do normal 1:4 ou 1:6. *Células gigantes* que são consideravelmente maiores que suas vizinhas podem se formar e têm um núcleo enorme ou vários núcleos. Os *núcleos anaplásicos são variáveis e têm tamanho e forma bizarros*. A cromatina é grosseira e grumosa, e os nucléolos podem ter tamanho surpreendente. O mais importante é que *as mitoses com frequência são numerosas e distintamente atípicas*; múltiplos fusos anárquicos podem produzir figuras mitóticas tripolares ou quadripolares (Fig. 5-5). Além disso, células anaplásicas normalmente falham em desenvolver padrões reconhecíveis de orientação para um outro padrão (isto é, elas perdem a polaridade normal). Elas podem crescer em lâminas, com perda total de estruturas comunais, como glândulas ou arquitetura escamosa estratificada.

Quanto mais diferenciada é a célula tumoral, mais ela retém de forma completa as capacidades funcionais de suas contrapartes normais. Neoplasias benignas e até cânceres bem diferenciados de glândulas endócrinas geralmente elaboram os hormônios característicos de sua origem. Os carcinomas de células escamosas bem diferenciados produzem queratina (Fig. 5-3), assim como os carcinomas hepatocelulares bem diferenciados secretam bile. Em outros casos, emergem funções imprevistas. Alguns cânceres podem elaborar proteínas fetais não produzidas por células comparáveis no adulto. Os cânceres de origem não endócrina podem produzir os chamados hormônios ectópicos. Por exemplo, certos carcinomas pulmonares podem produzir hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio do tipo hormônio paratireóideo, insulina, glucagon e outros. Mais será dito sobre esses fenômenos posteriormente. Apesar das exceções, *quanto mais depressa crescer e mais anaplásico for um tumor, menos probabilidade haverá de que tenha atividade funcional especializada*.

É relevante, na discussão da diferenciação e anaplasia, a *displasia*, referindo-se à proliferação desordenada, mas não neoplásica. A displasia é encontrada principalmente em lesões

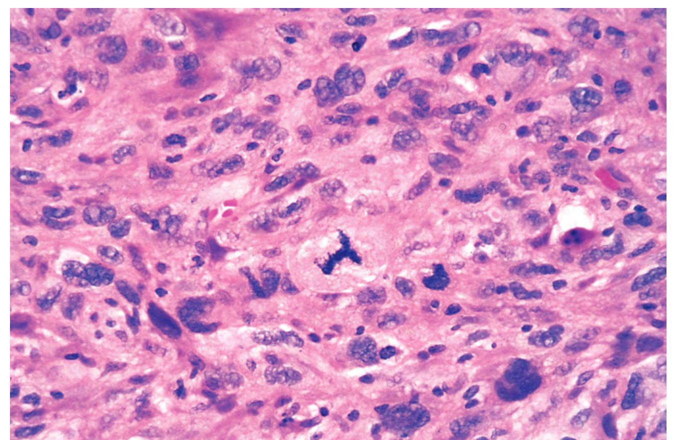


Figura 5-5 Vista em detalhe em grande aumento de células tumorais anaplásicas mostra variações celulares e nucleares em tamanho e forma. A célula proeminente no campo central possui fuso tripolar anormal.

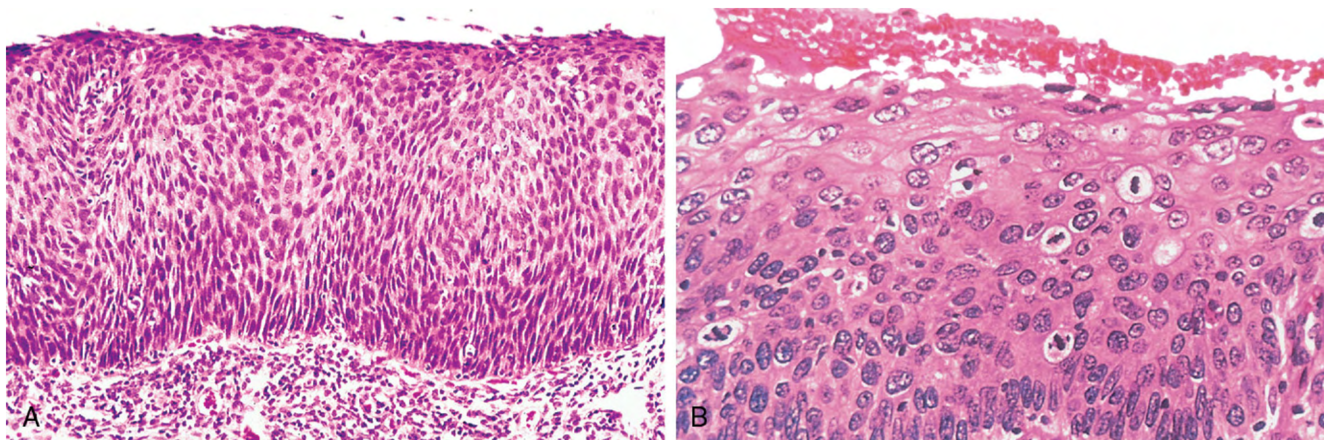


Figura 5-6 Carcinoma *in situ*. **A,** Vista em pequeno aumento mostra que toda a espessura do epitélio é substituída por células displásicas atípicas. Não há diferenciação ordenada das células escamosas. A membrana basal está intacta e não há tumor no estroma subepitelial. **B,** Vista em grande aumento de outra região mostra falha na diferenciação normal, acentuado pleomorfismo nuclear e celular, e numerosas figuras mitóticas que se estendem na direção da superfície. A membrana basal intacta (*embaixo*) não é vista nessa seção.

epiteliais. É a *perda de uniformidade de células individuais e em sua orientação arquitetural*. As células displásicas exibem considerável pleomorfismo e, com frequência, possuem núcleos hipercromáticos que são anormalmente grandes para o tamanho da célula. O número de mitoses é mais abundante que o normal e frequentemente aparecem em localizações anormais dentro do epitélio; as mitoses não estão confinadas às camadas basais, onde normalmente ocorrem, mas podem ser vistas em todos os níveis e até nas células de superfície. Há considerável anarquia arquitetural. Por exemplo, a maturação progressiva usual das células altas na camada basal para escamas achatadas na superfície pode se perder e ser substituída por uma desordenada mistura de células escuras que parecem basais (Fig. 5-6). Quando as alterações displásicas são acentuadas e envolvem toda a espessura do epitélio, a lesão é referida como *carcinoma in situ*, um estádio pré-invasivo de câncer (Capítulo 18). Embora alterações displásicas geralmente sejam encontradas adjacentes aos focos de transformação maligna e estudos a longo prazo de fumantes mostrem que a displasia epitelial quase invariavelmente antecede o aparecimento do câncer, *o termo displasia não é sinônimo de câncer; displasias leves a moderadas que não envolvem toda a espessura do epitélio algumas vezes regridem completamente, em especial se as causas incitantes forem removidas.*

Taxa de Crescimento

Muitos tumores benignos crescem lentamente, e a maioria dos cânceres cresce muito mais depressa, eventualmente disseminando-se localmente e para sítios distantes (por metástase) e causando morte. Mas há muitas exceções a essa generalização, e alguns tumores benignos crescem com mais facilidade do que alguns cânceres. Por exemplo, a taxa de crescimento dos leiomiomas (tumores benignos da musculatura lisa) do útero é influenciada pelos níveis circulantes de estrógenos. Eles podem aumentar rapidamente de tamanho durante a gravidez e então cessar o crescimento, tornando-se em grande parte fibrocalcificados após a menopausa. Outras influências, como a adequação de suprimento sanguíneo ou restrições de pressão, também podem afetar a taxa de crescimento dos tumores benignos. Observa-se que os adenomas da hipófise encerrados na sela túrcica encolhem-se subitamente. Presumivelmente, eles sofrem uma onda de necrose, à medida que o aumento progressivo comprime seu suprimento sanguíneo. Apesar dessas advertências e da variação na taxa de crescimento de uma neoplasia para outra, geralmente é verdadeiro que muitos tumores benignos aumentam de tamanho lentamente no período de meses a anos.

A taxa de crescimento dos tumores malignos normalmente correlaciona-se inversamente com o seu nível de diferenciação. Em outras palavras, tumores mal diferenciados tendem a crescer mais rapidamente do que os tumores bem diferenciados. Entretanto, há ampla variação na taxa de crescimento. Alguns crescem lentamente durante anos e então entram em fase de crescimento rápido, significando a emergência de um subclone agressivo de células transformadas. Outros crescem de forma relativamente lenta e uniforme; em casos excepcionais, o crescimento pode chegar quase a parar. De forma ainda mais excepcional, alguns tumores primários (particularmente coriocarcinomas) podem se tornar totalmente necróticos, deixando apenas implantes metastáticos secundários. Apesar dessas raridades, a maioria dos cânceres aumenta progressivamente de tamanho com o tempo, alguns lentamente, outros rapidamente, mas a noção de que eles "são completamente inesperados" não é verdadeira. Muitas linhas de evidência experimentais e clínicas documentam que a maioria dos cânceres, se não todos, leva anos e às vezes décadas para evoluir em lesões clinicamente manifestas. Isso é verdadeiro mesmo nas leucemias "agudas" da infância, que muitas vezes começam durante o desenvolvimento fetal, apesar de se manifestarem anos depois. Os tumores malignos de crescimento rápido geralmente contêm áreas centrais de necrose isquêmica, porque o suprimento sanguíneo tumoral, derivado do hospedeiro, falha em manter o mesmo ritmo para atender às necessidades de oxigênio da massa celular em expansão.

Células-tronco Cancerosas e Linhagens Celulares

O crescimento e a manutenção contínuos de muitos tecidos que contêm células de vida curta, como os elementos formados do sangue e as células epiteliais do trato gastrointestinal e da pele, requerem uma população residente de células-tronco teciduais de vida longa e capazes de autorrenovação. As células-tronco teciduais são raras e existem em um nicho criado por células de suporte, que produzem fatores parácrinos que sustentam as células-tronco. Como é descrito no Capítulo 2, as células-tronco teciduais dividem-se de maneira assimétrica para produzir dois tipos de células-filhas — aquelas com limitado potencial proliferativo,

que sofrem diferenciação terminal para formar tecidos especiais, e aquelas que mantêm o potencial de célula-tronco. Os cânceres são imortais e têm ilimitada capacidade proliferativa, indicando que, como os tecidos normais, eles também devem conter células com propriedades do "tipo tronco".

A hipótese de célula-tronco cancerosa propõe que, em analogia com os tecidos normais, somente um subgrupo especial de células dentro dos tumores tem capacidade para autorrenovação. O conceito de células-tronco cancerosas tem várias implicações importantes. Mais notavelmente, se as células-tronco são essenciais para a persistência do tumor, segue-se que essas células devem ser eliminadas para curar o paciente afetado. Elaborou-se a hipótese de que, como as células-tronco normais, as células-tronco cancerosas são resistentes às terapias convencionais, devido à sua baixa taxa de divisão celular e expressão de fatores, como o fator 1 de resistência a múltiplas drogas (MDR-1), que reage contra os efeitos das drogas quimioterapêuticas. Assim, o limitado sucesso das terapias atuais pode ser explicado por sua falha em matar as células-tronco malignas que estão na raiz do câncer. As células-tronco cancerosas podem surgir de células-tronco teciduais normais ou de células mais diferenciadas, que, como parte do processo de transformação, adquirem a propriedade de autorrenovação. Estudos de certas leucemias (Capítulo 11) sugerem que ambas as possibilidades ocorrem, já que essa leucemia mielógena crônica origina-se da contraparte maligna de uma célula-tronco hematopoética normal, enquanto certas leucemias mieloides (mielógenas) agudas são derivadas de precursoras mieloides mais diferenciadas que adquirem a capacidade anormal de autorrenovação. A identificação das "células-tronco da leucemia" estimula a pesquisa sobre células-tronco em tumores sólidos.

Invasão Local

Uma neoplasia benigna permanece localizada em seu sítio de origem. Não tem capacidade de se infiltrar, invadir ou metastatizar-se para locais distantes, como as neoplasias malignas. Por exemplo, como os adenomas apresentam lenta expansão, a maioria desenvolve uma cápsula fibrosa envoltória que os separa do tecido hospedeiro. Essa cápsula provavelmente deriva do estroma do tecido hospedeiro, uma vez que as células parenquimatosas se atrofiam sob a pressão do tumor em expansão. O estroma do próprio tumor também pode contribuir para a cápsula (Figs. 5-7 e 5-8). Note-se, porém, que *nem todas as neoplasias são encapsuladas*. Por exemplo, o leiomioma do útero é nitidamente demarcado da musculatura lisa circundante por meio de uma zona de miométrio normal comprimido e atenuado, mas não há uma cápsula bem desenvolvida. Apesar disso, existe um plano de clivagem bem definido em torno dessas lesões. Alguns tumores benignos não são encapsulados nem nitidamente definidos; essa falta de demarcação é especialmente provável de se observar em algumas neoplasias vasculares benignas da derme. Essas exceções são ressaltadas apenas para enfatizar que, embora a encapsulação seja a regra nos tumores benignos, a falta de cápsula não significa que um tumor seja maligno.

Os cânceres crescem por meio de infiltração, invasão, destruição e penetração do tecido circundante (Figs. 5-9 e 5-10). Não desenvolvem cápsulas bem definidas. Há, porém, situações ocasionais em que um tumor maligno de crescimento lento parece ser enganosamente envolvido pelo estroma do tecido hospedeiro circundante, mas o exame microscópico normalmente revela diminutos pedículos cancerosos que penetram a margem e infiltram as estruturas adjacentes. O modo infiltrativo de crescimento torna necessária a remoção de ampla margem de tecido normal circunjacente, quando se tenta a excisão cirúrgica de um tumor maligno. Patologistas cirúrgicos examinam cuidadosamente as margens dos tumores ressecados

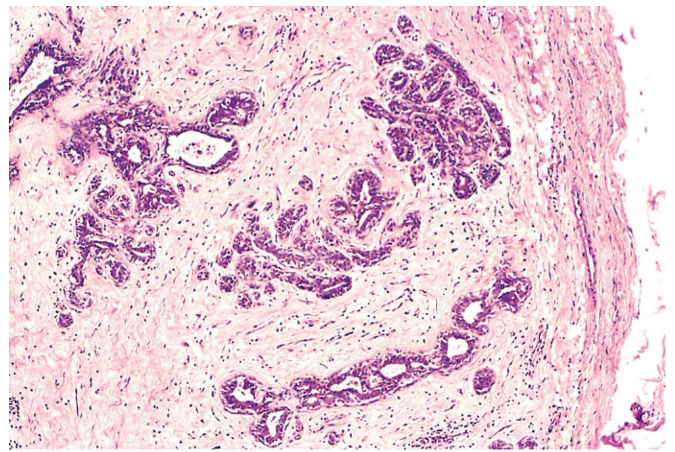


Figura 5-8 Vista microscópica do fibroadenoma da mama visto na Figura 5-7. A cápsula fibrosa (*direita*) delimita nitidamente o tumor a partir do tecido circundante.

(Cortesia do Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)



Figura 5-7 Fibroadenoma da mama. O pequeno tumor de cor acastanhada, encapsulado, é agudamente demarcado a partir do tecido mamário mais branco.

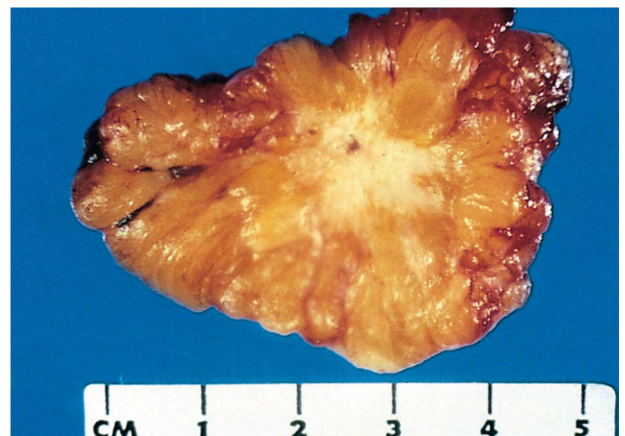


Figura 5-9 Superfície de corte de carcinoma ductal invasivo da mama. A lesão é retraída, infiltrando a substância da mama, e à palpação era dura como pedra.

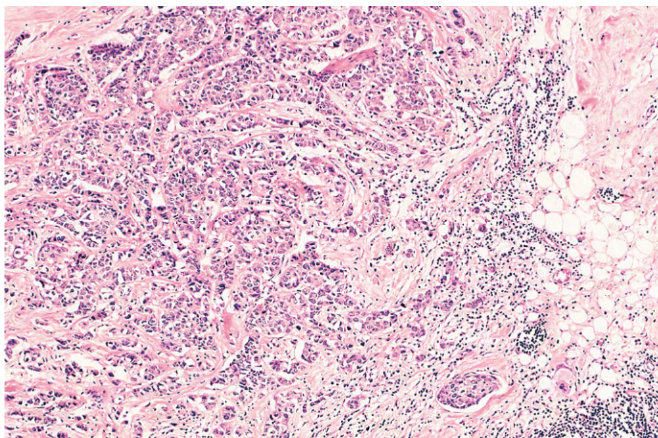


Figura 5-10 Vista microscópica do carcinoma de mama visto na Figura 5-9 ilustra a invasão do estroma mamário e gordura pelos ninhos e cordões das células tumorais (compare com a Fig. 5-8). Note a ausência de cápsula bem definida.

(Cortesia do Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

para assegurar que elas são desprovidas de células cancerosas (*margens livres*). *Além do desenvolvimento de metástases, a invasividade local é a característica mais confiável que distingue os tumores malignos dos benignos*.

Metástase

As *metástases* são implantes secundários de um tumor, as quais são descontínuas com o tumor primário e localizadas em tecidos remotos (Fig. 5-11). *Mais do que qualquer outro atributo, a propriedade da metástase identifica uma neoplasia como maligna*. Entretanto, nem todos os cânceres têm capacidade equivalente de se metastatizar. Em um extremo, estão os carcinomas de células basais da pele e a maioria dos tumores primários do sistema nervoso central, que têm alta invasividade local, mas raramente se metastatizam. No outro extremo estão os sarcomas osteogênicos (ósseos), que normalmente se metastatizam para os pulmões no momento da descoberta inicial.

Aproximadamente 30% dos pacientes com tumores sólidos recém-diagnosticados (excluindo outros cânceres além dos melanomas) se apresentam com metástases clinicamente evidentes. Cerca de 20% adicionais iniciais têm metástases ocultas (escondidas) no momento do diagnóstico.

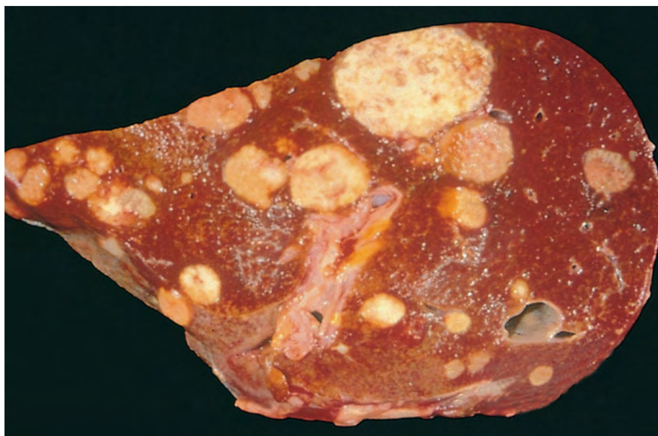


Figura 5-11 Fígado salpicado com câncer metastático.

Em geral, quanto mais anaplásica e maior a neoplasia primária, mais provável será a disseminação metastática, mas, como na maioria das regras, há exceções. Sabe-se que alguns cânceres extremamente pequenos metastatizam-se; por outro lado, algumas lesões de aparência ameaçadora podem não fazer isso. A disseminação prejudica muito e pode obstar a possibilidade de cura da doença; assim, obviamente, junto com a prevenção do câncer, nenhum progresso seria de maior benefício aos pacientes do que a prevenção das metástases.

As neoplasias malignas disseminam-se por uma de três vias: (1) semeadura nas cavidades corporais, (2) disseminação linfática ou (3) disseminação hematogênica. A *disseminação por semeadura* ocorre quando as neoplasias invadem uma cavidade corporal natural. Esse modo de disseminação é particularmente característico dos cânceres de ovário, que muitas vezes cobrem amplamente as superfícies peritoneais. Literalmente, os implantes podem comprometer todas as superfícies peritoneais e, ainda assim, não invadir os tecidos subjacentes. Há aqui uma situação em que a capacidade de se reimplantar em outra parte parece ser distinta da capacidade de invadir. As neoplasias do sistema nervoso central, como o meduloblastoma ou o ependimoma, podem penetrar nos ventrículos cerebrais e ser transportadas pelo líquido cefalorraquidiano para se reimplantar nas superfícies meníngeas, dentro do cérebro ou na medula espinhal.

A *disseminação linfática é* mais típica dos carcinomas, enquanto *a disseminação hematogênica* é favorecida pelos sarcomas. Há numerosas interconexões, contudo, entre os sistemas linfático e vascular; assim, todas as formas de câncer podem se disseminar através de um ou ambos os sistemas. O padrão de envolvimento do linfonodo depende principalmente do local da neoplasia primária e das vias naturais de drenagem linfática local. Os carcinomas pulmonares que surgem nas passagens respiratórias metastatizam-se primeiro para os linfonodos bronquiais regionais e depois para os linfonodos traqueobronquiais e hilares. O carcinoma da mama surge normalmente no quadrante externo superior e dissemina-se primeiramente para os linfonodos axilares. Entretanto, as lesões mamárias mediais podem drenar através da parede torácica para os nodos ao longo da artéria mamária interna. Em seguida, em ambos os casos, os linfonodos supraclaviculares e infraclaviculares podem ser semeados. Em alguns casos, as células cancerosas parecem atravessar os canais linfáticos dentro dos linfonodos imediatamente próximos para serem capturadas em linfonodos subsequentes, produzindo as chamadas *metástases saltadas*. As células podem atravessar todos os linfonodos, alcançando finalmente o compartimento vascular por meio do ducto torácico.

Um “linfonodo-sentinela” é o primeiro linfonodo regional que recebe o fluxo linfático de um tumor primário. Pode ser identificado por injeção de corantes azuis ou radiotraçadores próximos do tumor. A biópsia do linfonodo-sentinela permite a determinação da extensão da disseminação do tumor e pode ser usada para planejar o tratamento.

Note-se que, embora o aumento de tamanho dos linfonodos próximos de uma neoplasia primária deva causar preocupações quanto à disseminação metastática, nem sempre implica envolvimento canceroso. Os produtos necróticos da neoplasia e os antígenos tumorais com frequência evocam respostas imunológicas nos linfonodos, como a hiperplasia dos folículos (linfadenite) e a proliferação de macrófagos nos seios subcapsulares (histiocitose sinusal). Assim, é necessária a verificação histopatológica do tumor dentro de um linfonodo aumentado de tamanho.

A *disseminação hematogênica* é a via favorecida para os sarcomas, mas os carcinomas também a utilizam. Como seria de esperar, as artérias são penetradas menos prontamente que as

veias. Com a invasão venosa, as células sanguíneas seguem o fluxo venoso drenando o local da neoplasia, com as células tumorais frequentemente parando no primeiro leito capilar que encontram. Como a drenagem de toda a área portal flui para o fígado e todos os fluxos sanguíneos cavais fluem para os pulmões, *o fígado e os pulmões são os locais secundários envolvidos com mais frequência na disseminação hematogênica*. Os cânceres que surgem próximos da coluna vertebral quase sempre embolizam-se através do plexo paravertebral; essa via provavelmente está envolvida nas frequentes metástases vertebrais dos carcinomas da tireoide e da próstata.

Certos carcinomas têm propensão a crescer dentro das veias. O carcinoma de células renais muitas vezes invade a veia renal para crescer de maneira serpenteante até a veia cava inferior, alcançando algumas vezes o lado direito do coração. Os carcinomas hepatocelulares geralmente penetram radículas portais e hepáticas para crescer dentro delas nos principais canais venosos. Notavelmente, tal crescimento intravenoso pode não ser acompanhado por disseminação ampla.

Muitas observações sugerem que a localização anatômica de uma neoplasia e sua drenagem venosa não podem explicar totalmente as distribuições sistêmicas das metástases. Por exemplo, os carcinomas broncogênicos tendem a envolver as suprarrenais e o cérebro, e os neuroblastomas disseminam-se para o fígado e para os ossos. Por outro lado, músculos esqueléticos, embora ricos em capilares, raramente são o local de depósitos secundários. A base molecular de tal residência tecido-específica das células tumorais é discutida posteriormente.

Portanto, numerosas características dos tumores (Fig. 5-12), normalmente permitem a diferenciação entre neoplasias benignas e malignas.

RESUMO

Características de Tumores Benignos e Malignos

- Os tumores benignos e malignos podem ser distinguidos de outros com base no grau de diferenciação, taxa de crescimento, invasividade e disseminação distante.
- Os tumores benignos assemelham-se ao tecido de origem e são bem diferenciados; os tumores malignos são mal ou completamente indiferenciados (anaplásicos).
- Os tumores benignos são de crescimento lento, enquanto os tumores malignos geralmente crescem mais depressa.
- Os tumores benignos são bem circunscritos e têm uma cápsula; os tumores malignos são mal circunscritos e invadem os tecidos normais circundantes.
- Os tumores benignos permanecem localizados no sítio de origem, enquanto os tumores malignos são localmente invasivos e metastatizam-se para locais distantes.

EPIDEMIOLOGIA

Como o câncer é uma desordem de crescimento e comportamento celular, sua causa final deve ser definida em níveis celular e molecular. A epidemiologia pode contribuir substancialmente para o conhecimento sobre a origem do câncer. O agora bem estabelecido conceito de que o tabagismo é causalmente associado ao câncer pulmonar surgiu principalmente de estudos epidemiológicos. Uma comparação das taxas de incidência de câncer colônico com os padrões dietéticos no mundo ocidental

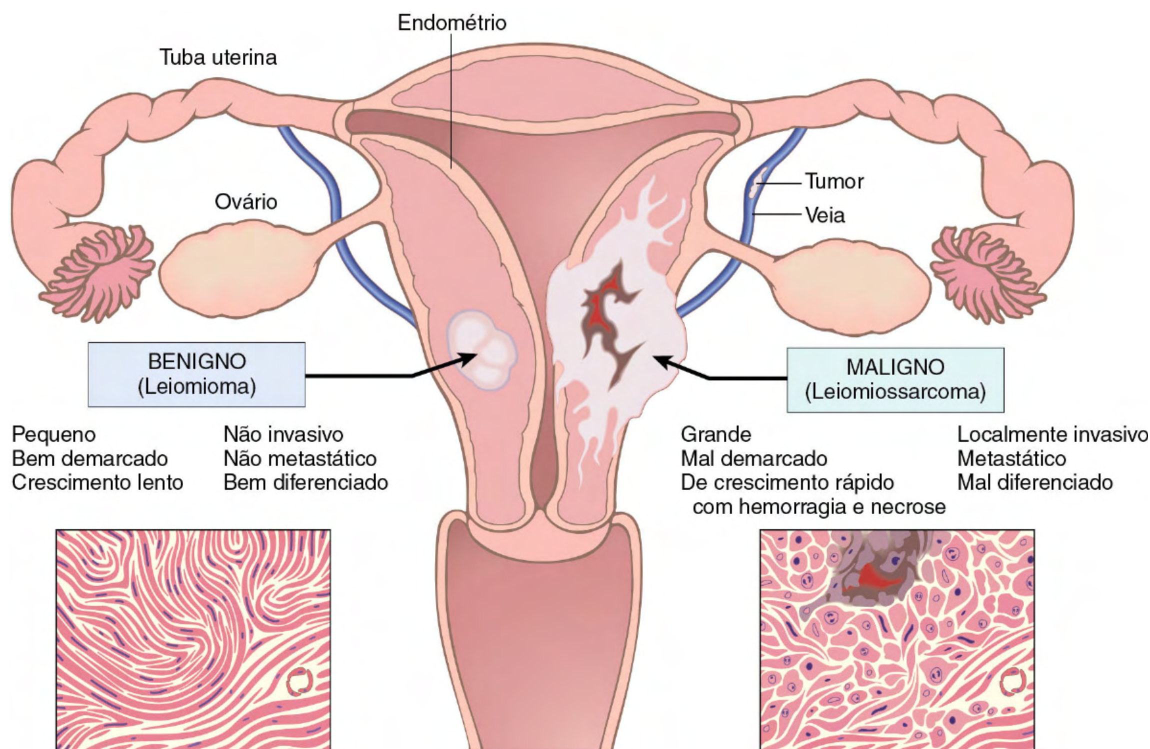


Figura 5-12 Comparação entre um tumor benigno do miométrio (leiomioma) e um tumor maligno de origem semelhante (leiomiossarcoma).

e na África levou ao reconhecimento de que a gordura dietética e o conteúdo de fibras podem figurar de maneira importante na causalidade desse câncer. As principais descobertas das causas do câncer podem ser obtidas por meio de estudos epidemiológicos que se relacionam a ambiente específico, influências raciais (possivelmente hereditárias) e culturais à ocorrência de neoplasias específicas. Certas doenças associadas a risco aumentado de desenvolver câncer (desordens pré-neoplásicas) também dão indícios sobre a patogenia do câncer.

A discussão a seguir resume primeiramente a incidência geral do câncer para dar uma percepção da magnitude do problema do câncer e depois revê algumas questões relativas ao paciente e ao ambiente que influenciam a predisposição ao câncer.

Incidência do Câncer

Alguma perspectiva da probabilidade de desenvolver uma forma específica de câncer pode ser obtida a partir de dados nacionais de incidência e mortalidade. Em geral, estima-se que cerca de *1,5 milhão* ocorreu em 2011 e 569.000 morreram de câncer nos Estados Unidos naquele ano. Os dados de incidência para as formas mais comuns de câncer, com identificação dos principais matadores, são apresentados na Figura 5-13.

Durante várias décadas, as taxas de mortalidade para muitas formas de câncer se alteraram. É particularmente notável o significativo aumento na taxa geral de morte por câncer entre os homens, que foi principalmente atribuível ao câncer de pulmão, mas ela por fim começou a cair. Em contrapartida, a taxa de mortalidade geral entre as mulheres caiu ligeiramente, sobretudo como resultado do declínio nas taxas de mortalidade para os cânceres de cérvice uterina, estômago e intestino grosso. Essas tendências bem-vindas mais do que contrabalançaram a surpreendente escalada da taxa do câncer de pulmão em mulheres, que nesse sexo, há bem pouco tempo, era uma forma relativamente incomum de neoplasia. A taxa de mortalidade em declínio por câncer cervical relaciona-se diretamente ao uso disseminado de estudos de esfregaços citológicos para a detecção precoce desse tumor e suas lesões precursoras. O desenvolvimento de vacina para o papilomavírus humano (HPV) pode eliminar esse câncer completamente nos próximos anos. As causas do declínio nas taxas de mortalidade para os cânceres do estômago são obscuras; porém, há especulações sobre a diminuição da exposição a carcinógenos dietéticos.

Variáveis Geográficas e Ambientais

Apesar dos muitos avanços impressionantes ocorridos na compreensão da patogenia molecular do câncer por meio da análise dos cânceres hereditários, permitimo-nos afirmar que os fatores ambientais são a causa predominante da maior parte dos cânceres esporádicos comuns. Essa noção é amparada pelas diferenças geográficas nas taxas de mortalidade decorrentes de formas específicas de câncer. Por exemplo, as taxas de mortalidade do câncer de mama são cerca de 4-5 vezes mais altas nos Estados Unidos e Europa que no Japão. Por outro lado, a taxa de mortalidade para carcinoma de estômago em homens e mulheres é cerca de sete vezes maior no Japão que nos Estados Unidos. O carcinoma de células hepáticas é relativamente infrequente nos Estados Unidos, mas é o câncer mais letal em muitas populações africanas. Quase todas as evidências indicam que essas diferenças geográficas são ambientais e não de origem genética. Os nisseis japoneses (segunda geração de japoneses que vivem nos Estados Unidos) têm taxas de mortalidade para certas formas de câncer que são intermediárias entre aquelas em nativos do Japão e em americanos que viveram nos Estados Unidos por muitas gerações. As duas taxas se tornam mais próximas a cada geração passada.

Não há escassez de carcinógenos ambientais. Eles se ocultam no entorno ambiental, no local de trabalho, no alimento e nas práticas pessoais. Podem ser tão universais quanto a luz solar, podendo ser encontrados particularmente em ambientes urbanos (p. ex., asbestos) ou limitar-se a certas ocupações (Tabela 5-2). Certas características da dieta estão implicadas como possíveis fatores predisponentes. Entre as possíveis influências ambientais,

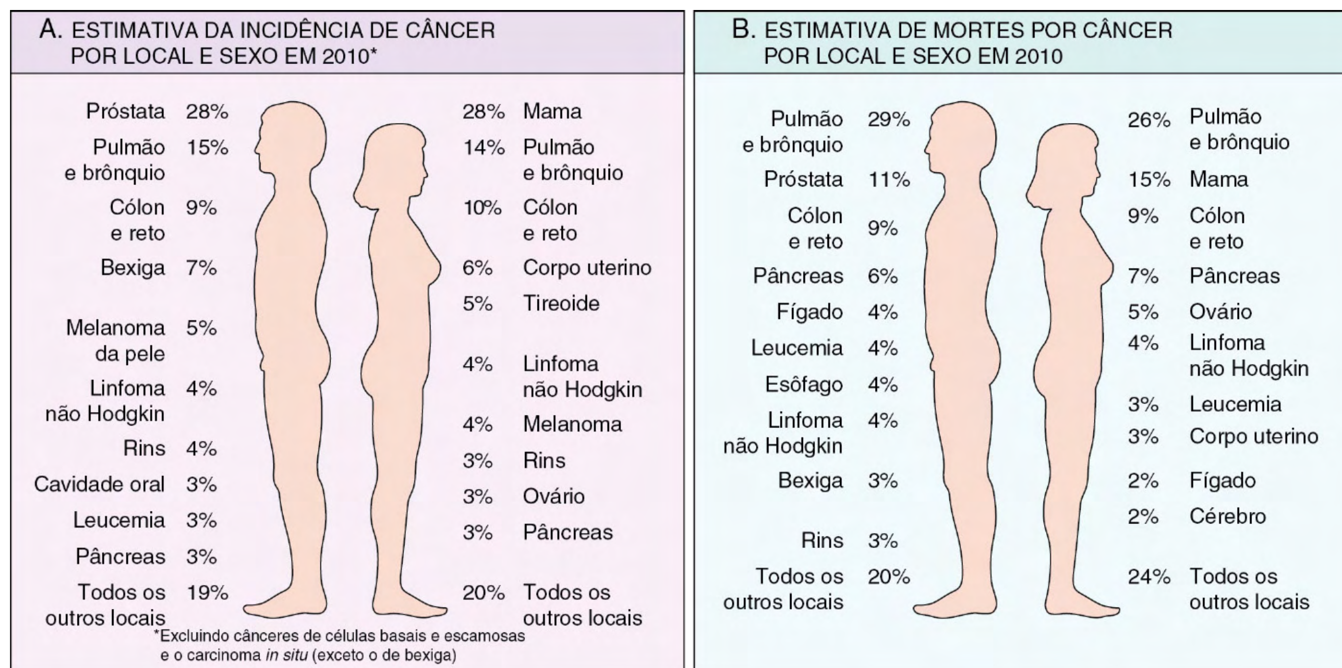


Figura 5-13 Incidência de câncer e mortalidade por local e sexo.
(Adaptada de Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E: Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 60:277-300, 2010.)

Tabela 5-2 Cânceres Ocupacionais

Agente/Grupo de Agentes	Local e Tipo do Câncer Humano para os quais Há Evidência Razoável Disponível	Uso Típico/Ocorrência
Arsênico e compostos de arsênico	Pulmão, pele, hemangiossarcoma	Subproduto da fusão do metal Componentes de liga, aparelhos elétricos e semicondutores, medicações e herbicidas, fungicidas e desinfetantes líquidos para animais
Asbestos	Pulmão, mesotelioma; trato gastrointestinal (esôfago, estômago, intestino grosso)	Anteriormente usado para muitas aplicações devido à resistência ao fogo, calor e fricção; ainda é encontrado em construção existente, assim como em têxteis resistentes ao fogo, materiais de fricção (p. ex., revestimentos de freios), tecidos impermeáveis e papéis de revestimento e ladrilhos
Benzeno	Leucemia	Principal componente do óleo leve Existem muitas aplicações em impressão e litografia, pintura, borracha, limpeza a seco, adesivos e coberturas e detergentes Anteriormente tinha uso amplo como solvente e fumigante
Berilo e compostos de berilo	Pulmão	Combustível de míssil e veículos espaciais Endurecedor para ligas metálicas compostas leves, particularmente em aplicações aeroespaciais e reatores nucleares
Cádmio e compostos de cádmio	Próstata	Os usos incluem pigmentos amarelos e fósforos Encontrados em soldas Usados em baterias e como liga e em placas e revestimentos de metal
Compostos de cromo	Pulmão	Componente de ligas metálicas, tintas, pigmentos e conservantes
Óxido de etileno	Leucemia	Agente de amadurecimento para frutas e nozes É usado em propulsores e síntese química, em fumigantes alimentícios e têxteis, e em esterilizantes para equipamento hospitalar
Compostos de níquel	Nariz, pulmão	Placas de níquel Componente de ligas férricas, cerâmicas e baterias Derivados de soldadura a arco de aço inoxidável
Radônio e seus produtos de degradação	Pulmão	Da degradação de minerais que contêm urânio Pode ser um sério risco em pedreiras e minas
Cloreto de vinila	Angiossarcoma, fígado	Refrigerante Monômero para polímeros de vinil Adesivo para plásticos Anteriormente usado como propulsor em aerossol inerte em recipientes pressurizados

Modificada de Stellman JM, Stellman SD: Cancer and workplace. CA Cancer J Clin 46:70-92, 1996, com permissão de Lippincott Williams & Wilkins.

as mais desconfortáveis, em termos de prevenção, são aquelas incorridas nas práticas pessoais, notavelmente o tabagismo e o consumo alcoólico crônico. O risco de câncer cervical liga-se à idade da primeira relação sexual e ao número de parceiros sexuais (apontando para um papel causal de transmissão venérea do vírus oncogênico HPV). Não há escapatória: parece que tudo o que as pessoas fazem para ganhar, subsistir ou desfrutar a vida se torna "ilegal, imoral ou engorda" ou — o que é mais perturbador — possivelmente é carcinogênico.

Idade

Em geral, a frequência do câncer aumenta com a idade. A maioria das mortes por câncer ocorre entre 55-75 anos de idade; a taxa declina, juntamente com a base populacional, após os 75 anos. A crescente incidência com a idade pode ser explicada pelo acúmulo de mutações somáticas associadas à emergência de neoplasias malignas (discutidas posteriormente). O declínio na competência imune que acompanha o envelhecimento também pode ser um fator.

O câncer causa pouco mais de 10% de todos os óbitos em crianças com menos de 15 anos (Capítulo 5). Os principais cânceres letais em crianças são leucemias, tumores do sistema nervoso, linfomas e sarcomas ósseos e de tecidos moles. Conforme se discutirá posteriormente, o estudo de vários tumores na infância, como o retinoblastoma, proporcionou a compreensão fundamental da patogenia da transformação maligna.

Hereditariedade

A evidência indica agora que, para muitos tipos de câncer, incluindo as formas mais comuns, existem não apenas influências ambientais, mas também predisposições hereditárias. As formas hereditárias de câncer podem ser divididas em três categorias baseadas em seu padrão de herança (Tabela 5-3).

Síndromes de Câncer Autossômicas Dominantes

As síndromes de câncer autossômicas dominantes incluem vários cânceres bem definidos, nos quais a herança de um só gene mutante aumenta muito o risco de desenvolver um tumor. A predisposição para esses tumores mostra um padrão de herança autossômico dominante. O retinoblastoma da infância é o exemplo mais surpreendente dessa categoria. Aproximadamente 40% dos retinoblastomas são familiares. Conforme se discutirá adiante, mutações incapacitantes herdadas em um *gene supressor de tumor* são responsáveis pelo desenvolvimento desse

Tabela 5-3 Predisposição Hereditária ao Câncer

Gene(s)	Predisposição Hereditária
Síndromes de Câncer Autossômicas Dominantes	
RB	Retinoblastoma
TP53	Síndrome de LI-Fraumeni (vários tumores)
p16INK4A	Melanoma
APC	Polipose adenomatosa familiar/câncer de cólon
NF1, NF2	Neurofibromatoses 1 e 2
BRCA1, BRCA2	Tumores de mama e ovário
MEN1, RET	Neoplasias endócrinas múltiplas 1 e 2
MSH2, MLH1, MSH6	Câncer de cólon não polipose hereditário
PATCH	Síndrome do carcinoma de células basais nevoide
Síndromes Autossômicas Recessivas do Reparo do DNA Defeituoso	
Xeroderma pigmentoso Ataxia telangectsia Síndrome de Bloom Anemia de Fanconi	
Cânceres Familiares de Herança Incerta	
Câncer de mama (não ligado a *BRCA1* ou *BRCA2*) Câncer de ovário Câncer pancreático	

tumor em famílias. Seus portadores têm um risco 10.000 vezes maior de desenvolver retinoblastoma. Ao contrário daqueles com retinoblastoma esporádico, os pacientes com retinoblastoma familiar desenvolvem tumores bilaterais e também têm risco bastante aumentado de desenvolver um segundo câncer, particularmente osteossarcomas.

Os tumores dentro desse grupo com frequência estão associados a um fenótipo marcador específico. Pode haver múltiplos tumores benignos no tecido afetado, como ocorre na polipose familiar do cólon e em neoplasias endócrinas múltiplas (Tabela 5-3). Algumas vezes, há anormalidades no tecido que não são o alvo da transformação (p. ex., nódulos de Lisch e manchas café com leite na neurofibromatose tipo 1 (Capítulo 22).

Síndromes Autossômicas Recessivas do Reparo do DNA Defeituoso

Um grupo de raras desordens autossômicas recessivas caracteriza-se coletivamente por instabilidade cromossômica ou de DNA e altas taxas de certos cânceres. Um dos mais bem estudados é o xeroderma pigmentoso, no qual o reparo do DNA é defeituoso. Essa e outras desordens familiares de instabilidade de DNA são descritas posteriormente.

Cânceres Familiares de Herança Incerta

Relata-se que praticamente todos os tipos comuns de cânceres que ocorrem esporadicamente ocorrem nas formas familiares, nas quais o padrão de herança não é claro. Os exemplos são os carcinomas de cólon, mama, ovário e cérebro. *As características dos cânceres familiares incluem idade de início precoce, tumores que surgem em dois ou mais parentes próximos do caso-índice e, algumas vezes, tumores múltiplos ou bilaterais*. Os cânceres familiares não estão associados a fenótipos marcadores específicos. Por exemplo, ao contrário da síndrome de polipose adenomatosa familiar, os cânceres colônicos familiares não surgem em pólipos benignos preexistentes. Em geral, irmãos têm risco relativo entre 2 e 3. A análise de segregação de grandes famílias normalmente revela que a predisposição aos tumores é dominante, mas não se pode descartar facilmente a penetrância incompleta ou a herança multifatorial.

Em síntese, até 5-10% de todos os cânceres humanos se enquadram em uma das três categorias anteriormente mencionadas. O que se pode dizer sobre a influência da hereditariedade na grande preponderância dos tumores malignos? Há evidência emergente que a influência de fatores hereditários é sutil e algumas vezes indireta. O genótipo pode influenciar a probabilidade de desenvolvimento de cânceres induzidos pelo ambiente. Por exemplo, polimorfismos em enzimas metabolizadoras de droga conferem predisposição genética ao câncer de pulmão em tabagistas. Mais surpreendente é que estudos de associação genômica ampla (GWAS) no câncer de pulmão, que procuraram identificar variantes genéticas comuns que aumentam o risco de desenvolver câncer, identificaram variantes em um receptor de ácido nicotínico como estando associadas ao desenvolvimento de câncer de pulmão. É interessante que essas variantes estavam fortemente associadas ao número de cigarros fumados, sugerindo que eles aumentam indiretamente o risco de câncer de pulmão por aumentarem a condição de vício dos cigarros.

Lesões Pré-neoplásicas Adquiridas

Assim como algumas condições hereditárias aumentam o risco de se ter certos cânceres, da mesma forma o fazem certas condições adquiridas. Elas são mencionadas livremente como *lesões pré-neoplásicas* ou simplesmente "*pré-cânceres*". Essas designações são desafortunadas por sugerirem inevitabilidade, mas, de fato, embora tais lesões aumentem a probabilidade de malignidade, a maioria não progride para o câncer. Em muitos casos, as lesões precursoras surgem em quadros de lesão tecidual crônica ou inflamação que podem aumentar a probabilidade de malignidade por estimularem a continuação de proliferação regenerativa ou por exporem as células aos produtos da inflamação, ambas as quais podem induzir mutações somáticas (discutidas posteriormente). De fato, análises moleculares mostraram que muitas lesões precursoras possuem algumas lesões genéticas encontradas em seus cânceres associados. Clinicamente, é importante reconhecer essas lesões precursoras como importantes, pois sua remoção ou reversão pode prevenir o desenvolvimento de um câncer. Segue-se uma breve listagem de algumas dessas lesões precursoras importantes:

- Metaplasia e displasia escamosas da mucosa bronquial, observadas em fumantes habituais — um fator de risco para o câncer.
- Hiperplasia e displasia endometriais observadas em mulheres com estimulação estrogênica não oposta — um fator de risco para carcinoma endometrial.
- Leucoplasia da cavidade oral, vulva ou pênis, que pode progredir para carcinoma de células escamosas.
- Adenomas vilosos do cólon, associados a alto risco de transformação para carcinoma colorretal.

Nesse contexto, pode-se indagar: "Qual é o risco de uma neoplasia benigna se alterar para maligna?" Dito de outra forma: "São tumores benignos pré-cancerosos?" Em geral, a resposta é não, mas inevitavelmente há exceções, e talvez seja melhor dizer que cada tipo de tumor benigno está associado a um nível específico de risco, que vai de alto a praticamente inexistente. Por exemplo, adenomas do cólon, à medida que aumentam de tamanho, podem sofrer transformação maligna em 50% dos casos; em contrapartida, a alteração maligna é extremamente rara nos leiomiomas do útero.

RESUMO

Epidemiologia do Câncer

- A incidência de câncer varia com idade, raça, fatores geográficos e antecedentes genéticos. Os cânceres são mais comuns nos dois extremos de idade. A variação genética resulta, principalmente, de diferentes exposições ambientais.
- A maioria dos cânceres é esporádica, mas alguns são familiares. A predisposição aos cânceres hereditários pode ser autossômica dominante ou autossômica recessiva. A primeira normalmente está ligada à herança de mutação de linhagem germinativa de genes supressores do câncer, enquanto a última está tipicamente associada a defeitos herdados no reparo do DNA.
- Os cânceres familiares tendem a ser bilaterais e surgem em fase mais precoce na vida do que suas contrapartes esporádicas.
- Sabe-se que algumas doenças adquiridas, conhecidas como desordens pré-neoplásicas, estão associadas a aumento de risco de desenvolvimento de câncer.

CARCINOGÊNESE: A BASE MOLECULAR DO CÂNCER

Pode-se discutir que a proliferação de literatura sobre a base molecular do câncer ultrapassou o crescimento até dos tumores mais malignos. Pesquisadores e estudantes igualmente podem se perder facilmente em meio a tantas informações. Consequentemente, a revisão de alguns princípios fundamentais é apresentada como cenário de fundo para a consideração mais detalhada da base genética do câncer.

- Como já discutido, *o dano genético não letal está no âmago da carcinogênese*. Tal dano genético (ou mutação) pode ser adquirido pela ação de agentes ambientais, como substâncias químicas, radiação ou vírus, ou pode ser herdada na linhagem germinativa. A hipótese genética do câncer sugere que uma massa tumoral resulte de expansão clonal de uma só célula progenitora que sofreu dano genético (isto é, os tumores são monoclonais). Essa expectativa é percebida em todos os tumores que foram sistematicamente analisados por sequenciamento genômico.
- *Quatro classes de genes reguladores normais — proto-oncogenes promotores de crescimento, genes supressores de tumor inibidores do crescimento, genes que regulam a morte celular programada (isto é, apoptose) e genes envolvidos no reparo do DNA* — são os principais alvos do dano genético. Coletivamente, as alterações genéticas em células tumorais conferem as vantagens de crescimento e sobrevivência em relação às células normais, como se evidenciará na discussão a seguir.
- *Oncogenes* são genes que induzem um fenótipo transformado quando expresso em células. Uma importante descoberta sobre o câncer foi a percepção de que os oncogenes, em sua maioria, são versões mutadas ou superexpressas de genes celulares normais, os quais são chamados de *proto-oncogenes*. Grande parte dos genes conhecidos codifica fatores de transcrição, proteínas reguladoras do crescimento ou proteínas envolvidas na sobrevivência celular e interações célula-célula e célula-matriz. Eles são considerados dominantes pois a mutação de um único alelo pode levar à transformação celular.
- Os *genes supressores de tumor* são genes que normalmente impedem o crescimento descontrolado e, quando sofrem mutação ou se perdem de uma célula, permitem o desenvolvimento de fenótipo transformado. Em geral, para ocorrer transformação, ambos os alelos normais dos genes supressores tumorais devem ser danificados. Entretanto, um estudo recente demonstrou claramente que, em alguns casos, a perda de um só alelo de um gene supressor tumoral pode promover transformação (haploinsuficiência).
- Os genes supressores de tumor normalmente são colocados em dois grupos gerais, *"governantes"* e *"guardiões"*. Os "governantes" são os genes supressores de tumor clássicos, como os *RB*, quando a mutação do gene leva à transformação pela remoção de um importante freio à proliferação celular. Os genes "guardiões" são responsáveis pelo sensoriamento do dano genômico. Alguns desses genes iniciam e coreografam uma complexa "resposta de controle do dano". Essa resposta leva à cessação da proliferação ou, se o dano for muito grande para ser reparado, à indução de apoptose. O *TP53*, chamado de "guardião do genoma", é um gene supressor tumoral prototípico desse tipo. Outros genes guardiões estão diretamente envolvidos no reconhecimento e no reparo de tipos específicos de dano ao DNA; eles são os genes que sofreram mutação nas síndromes autossômicas recessivas do reparo do DNA. A mutação de *TP53* ou de outros sensores de dano genômico não transforma diretamente as células, uma vez que a perda da função de guardião não tem efeito direto sobre a proliferação celular ou apoptose. Em vez disso, a perda dos genes guardiões permite e acelera a aquisição de mutações em oncogenes e genes supressores de tumor que podem levar ao desenvolvimento do câncer. Esse aumento da taxa de mutação quase sempre é referido como *fenótipo mutante.*
- Os genes que regulam a apoptose e o reparo do DNA podem agir como proto-oncogenes (a perda de uma cópia é suficiente) ou genes supressores de tumor (perda de ambas as cópias).

Vários tipos de alterações podem afetar os genes causadores de câncer e levam à transformação celular, como detalhado em seção subsequente. Em seguida, é apresentada uma discussão sobre as lesões genéticas variadas subjacentes à mutação dos genes no câncer.

LESÕES GENÉTICAS NO CÂNCER

As alterações genéticas que caracterizam as mutações associadas ao câncer podem ser sutis (p. ex., mutações pontuais ou inserções e deleções) ou grandes o bastante para produzir alterações cariotípicas. As mutações pontuais podem ativar ou inativar os resultantes produtos de proteína. Por exemplo, as mutações pontuais nos proto-oncogenes, como *RAS* ou *EGFR*, resultam com frequência em superatividade da proteína, normalmente pela alteração de um aminoácido regulador interno e produção de uma proteína ativa. Entretanto, mutações pontuais nos supressores tumorais, como as que afetam os genes *RB* ou *TP53*, reduzem ou incapacitam a função da proteína codificada.

Alterações Cariotípicas nos Tumores

A lesão genética que ativa oncogenes ou inativa os genes supressores de tumor pode ser sutil (como foi descrito anteriormente) ou grande o suficiente para ser detectada no cariótipo. Alguns cânceres têm praticamente cariótipo normal, enquanto

outros são acentuadamente aneuploides, com perda e ganho de muitos cromossomos inteiros ou braços de cromossomos. Em certas neoplasias, anormalidades cariotípicas são não aleatórias e comuns ou até características de determinado tumor. Anormalidades específicas são identificadas na maioria das leucemias e linfomas, e em número crescente de tumores não hematopoéticos. Os tipos comuns de anormalidades estruturais não aleatórias em células tumorais são (1) translocações equilibradas, (2) deleções e (3) manifestações citogenéticas de amplificação do gene.

Translocações Equilibradas

As translocações equilibradas estão altamente associadas a certas malignidades, particularmente tipos específicos de neoplasias hematopoéticas e mesenquimais. As translocações podem ativar os proto-oncogenes de duas maneiras:

- Algumas translocações resultam em superexpressão de proto-oncogenes por removê-los de seus elementos reguladores normais e colocá-los sob o controle de um promotor inadequado e altamente ativo. Dois tipos diferentes de linfoma de célula B fornecem exemplos fundamentais desse mecanismo. *Em mais de 90% dos casos de linfoma de Burkitt, as células têm uma translocação, normalmente, entre os cromossomos 8 e 14, que leva à superexpressão do gene MYC no cromossomo 8 pela justaposição com elementos reguladores do gene da imunoglobulina de cadeia pesada no cromossomo 14. Nos linfomas de células B foliculares, uma translocação recíproca entre os cromossomos 14 e 18 leva à superexpressão do gene antiapoptótico, BCL2, no cromossomo 18, também impulsionada pelos elementos do gene da imunoglobulina.*
- Outras translocações oncogênicas criam genes de fusão codificadores de proteínas quiméricas novas. O mais notável é o cromossomo Filadélfia (Ph) na leucemia mielógena crônica, que consiste em uma translocação recíproca e equilibrada entre os cromossomos 22 e 9 (Fig. 5-14). Em consequência, o cromossomo 22 derivado (o cromossomo Filadélfia) aparece abreviado. Essa alteração genética, observada em mais de 90% dos casos de leucemia mielógena crônica, é um marcador confiável dessa doença, e os poucos casos de cromossomo Ph negativos mostram evidência molecular do *rearranjo de BCR-ABL, consequência crucial da translocação de Ph. Como se discutirá posteriormente, tais alterações dão origem ao gene de fusão BCR-ABL com potente atividade de tirosina quinase*.

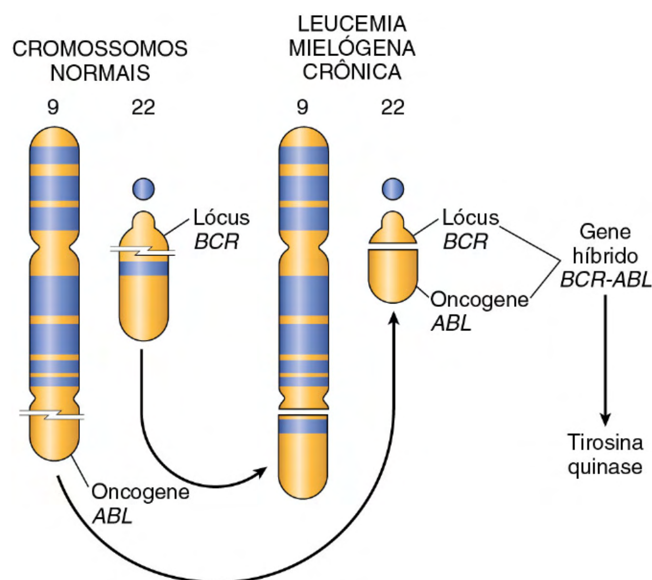


Figura 5-14 A translocação cromossômica e o oncogene associado na leucemia mielógena crônica.

As células linfoides são, com mais frequência, os alvos dos rearranjos de genes, o que pode assumir a forma de translocações, inversões ou deleções intersticiais porque essas células intencionalmente produzem rupturas no DNA durante os processamentos do anticorpo ou recombinação de gene receptor de célula T. Dois outros tipos de tumores mesenquimais, neoplasias mieloides (leucemias mieloides agudas e desordens mioproliferativas) e sarcomas, também possuem geralmente translocações recorrentes, como a translocação t(11;22)(q24;12) no sarcoma de Ewing, que resulta na fusão do fator de transcrição EWS com Fli-1. A causa das rupturas no DNA que levam às translocações cromossômicas em neoplasia mieloides e sarcomas é desconhecida.

A identificação de rearranjos cromossômicos recorrentes em carcinomas é retardada pela complexidade dos cariótipos desses tumores, mas novas técnicas moleculares estão começando a revelar esse emaranhado. Como ocorre nas malignidades hematológicas e nos sarcomas, os rearranjos de genes em tumores sólidos podem contribuir para a carcinogênese pelo aumento da expressão de um oncogene ou geração de um novo gene de fusão. Por exemplo, vários genes de fusão *TMPRSS-ETS* encontrados em carcinomas da próstata põem os genes do fator de transcrição familiar *ETS* sob o controle do *promoter*, que é ativado por androgênios. O efeito final desses rearranjos é a expressão inadequada, dependente de androgênio, dos fatores de transcrição familiares *ETS*. Os rearranjos do gene *HMGA2* encontrado em adenomas pleomórficos e em outros tumores levam à superexpressão do fator de transcrição HMGA2 por um mecanismo não usual; eles substituem a região 3′ não traduzida do *HMGA2* pela de um outro gene, removendo assim os locais de ligação do micro-RNA regulador negativo. Embora os mecanismos ainda não sejam claros, a superexpressão de HGMA2 ou ETS provavelmente promove a carcinogênese pela alteração da expressão de uma série de genes que são os alvos desses fatores de transcrição. Outo tipo de rearranjo incomum, mas clinicamente importante, cria um gene de fusão *EML4-ALK*, que está presente em cerca de 4% dos carcinomas de pulmão. A EML4-ALK quinase é constitutivamente ativa e aumenta a sinalização através de vários trajetos pró-crescimento. Como se discutirá posteriormente, os cânceres de pulmão que expressam essa proteína de fusão respondem aos inibidores da ALK quinase.

Deleções

As deleções cromossômicas são a segunda anormalidade cariotípica mais prevalente em células tumorais. Comparadas às translocações, as deleções grandes o suficiente para serem observadas cariotipicamente são mais comuns em tumores sólidos não hematopoéticos. Em nível molecular, porém, as deleções são geralmente encontradas também em tumores hematopoéticos. As deleções de regiões específicas dos cromossomos podem resultar na perda de determinados genes supressores de tumor. Os supressores tumorais geralmente requerem a inativação de ambos os alelos para que contribuam para a carcinogênese. Um mecanismo comum para isso é uma mutação pontual de inativação em um alelo, seguida pela deleção do outro alelo não mutado. Tais deleções resultam em perda de heterozigosidade (LOH), uma vez que as primeiras variantes genéticas heterozigóticas agora terão somente um

alelo, e todas as variantes genéticas dentro da região deletada serão detectadas como homozigóticas. Como se discutirá posteriormente, deleções envolvendo 13q14, o sítio do gene *RB*, estão associadas ao retinoblastoma, enquanto a deleção de 17p está associada à perda de p53.

Amplificações de Gene

Os proto-oncogenes podem ser convertidos em oncogenes por amplificação, com consequente superexpressão de proteínas normais sob outros aspectos. Tal amplificação pode produzir várias centenas de cópias do proto-oncogene na célula tumoral. Os genes amplificados podem ser imediatamente detectados por hibridização molecular com sondas de DNA apropriadas. Em alguns casos, os genes amplificados produzem alterações cromossomais que podem ser identificadas microscopicamente. Dois padrões mutuamente exclusivos são observados: múltiplas pequenas estruturas extracromossômicas chamadas de "duplos diminutos" e regiões homogeneamente coradas. As últimas derivam da inserção de genes amplificados em novas localizações cromossômicas, que podem ser distantes da localização normal dos genes envolvidos; como as regiões que contêm genes amplificados não possuem um padrão normal de formação de bandas, elas parecem ser homogêneas em um cariótipo em banda G. Os casos mais interessantes de amplificação envolvem *NMYC* no neuroblastoma e *ERBB2* nos cânceres de mama. *NMYC* está amplificado em 25-30% dos neuroblastomas, e a amplificação está associada a mau prognóstico (Fig. 5-15). A amplificação de *HER2/NEU* (também conhecido como *ERBB2*) ocorre em cerca de 20% dos cânceres de mama, e a terapia com anticorpos direcionados contra esse receptor se comprovou efetiva nesse subgrupo de tumores.

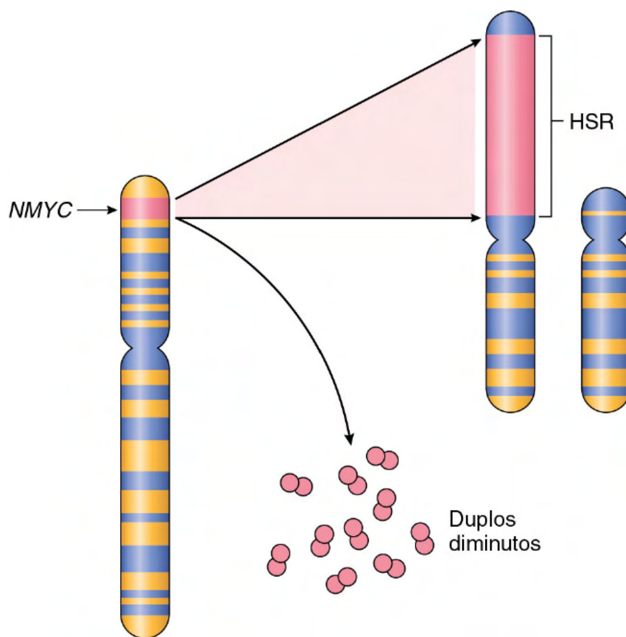


Figura 5-15 Amplificação do gene NMYC no neuroblastoma humano. O gene NMYC, presente normalmente no cromossomo 2p, se tornou amplificado e é visto como duplos extracromossomais diminutos ou como uma região de coloração homogênea cromossomicamente integrada (HSR). A integração envolve outros autossomos, como 4, 9 ou 13.

(Modificada de Brodeur GM, Seeger RC, Sather H, et al: Clinical implications of oncogene activation in human neuroblastomas. Cancer 58:541, 1986. Reimpressa com permissão de Wiley-Liss, Inc, uma subsidiária de John Wiley & Sons, Inc.)

Aneuploidia

A *aneuploidia* é definida como um número de cromossomos que não é um múltiplo do estado haploide; para seres humanos, é um número de cromossomos que não é múltiplo de 23. A aneuploidia é notável em cânceres comuns, particularmente os carcinomas, e foi proposta como causa de carcinogênese há mais de 100 anos. Muitas vezes, a aneuploidia resulta de erros do ponto de controle mitótico, o principal mecanismo de controle do ciclo mitótico que age para prevenir a dessegregação cromossômica defeituosa. O ponto de controle mitótico previne a aneuploidia pela inibição da transição irreversível para a anáfase até que todos os cromossomos replicados tenham efetuado produtivas fixações aos microtúbulos fusiformes. A ausência completa do ponto de controle mitótico leva à rápida letalidade autônoma celular, como consequência de maciça dessegregação cromossômica. Entretanto, é difícil gerar dados mecanicistas estabelecendo a aneuploidia como causa e não como consequência de carcinogênese.

Micro-RNAs e Câncer

Como é discutido no Capítulo 6, os micro-RNAs (miRNAs) são RNAs de uma só fita, não codificadores, com aproximadamente 22 nucleotídeos de extensão, que funcionam como reguladores negativos de genes. Eles inibem a expressão genética por meio de pós-transcrição reprimindo a tradução ou, em alguns casos, por meio de clivagem do RNA mensageiro (RNAm). Em vista de sua importante função de controlar o crescimento, a diferenciação e a sobrevivência celulares, não surpreende que se acumulem evidências de apoio ao papel dos miRNAs na carcinogênese.

Como é ilustrado na Figura 5-16, miRNAs podem participar da transformação neoplásica aumentando a expressão dos oncogenes ou reduzindo a expressão dos genes supressores de tumor. Se um miRNA inibir a tradução de um oncogene, uma redução na quantidade ou função desse miRNA levará à superprodução do produto do oncogene. Por outro lado, se o alvo de um miRNA for um gene supressor tumoral, a superatividade do miRNA poderá reduzir a proteína supressora tumoral. Tais relações já foram determinadas pelo perfil (*profiling*) do miRNA dos vários tumores humanos. Por exemplo, a regulação decrescente ou a deleção de certos miRNAs em algumas leucemias e linfomas resulta em aumento da expressão de *BCL2*, o gene antiapoptótico. Assim, pela regulação negativa de *BCL2*, tais miRNAs se comportam como genes supressores de tumor. Detectou-se semelhante regulação crescente mediada por miRNA dos oncogenes *RAS* e *MYC*, respectivamente, em tumores de pulmão e em certas leucemias de células B.

Modificações Epigenéticas e Câncer

Epigenética refere-se a alterações reversíveis, hereditárias, na expressão genética que ocorrem sem mutação. Tais alterações envolvem modificações pós-translacionais de histonas e metilação do DNA, as quais afetam a expressão genética. Em células diferenciadas, normais, a porção principal do genoma não é expressa. Essas regiões do genoma são silenciadas por metilação do DNA e modificações da histona. Por outro lado, as células cancerosas caracterizam-se por hipometilação global do DNA e hipermetilação seletiva localizada no *promoter*. De fato, tornou-se evidente durante os últimos anos que os genes supressores de tumor às vezes são silenciados por hipermetilação das sequências do *promoter* e não por mutação. Como se discutirá posteriormente, o CDKN2A é um lócus complexo que

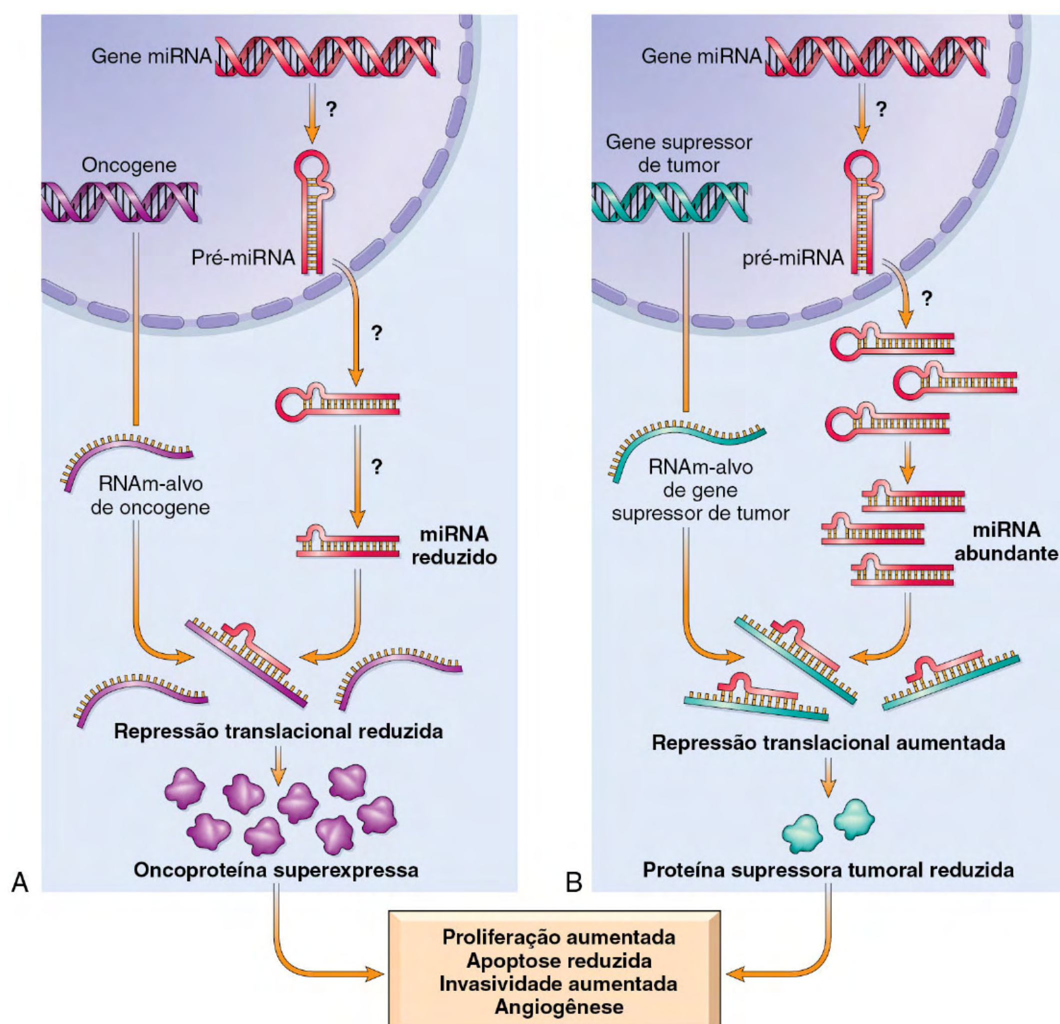


Figura 5-16 Papel dos micro-RNAs (miRNAs) na tumorigênese. **A,** A atividade reduzida de um miRNA que inibe a translação de um oncogene dá origem a um excesso de oncoproteínas. **B,** A superatividade de um miRNA que tem por alvo um gene supressor de tumor reduz a produção da proteína supressora tumoral. Os pontos de interrogação em **A** e **B** destinam-se a indicar os mecanismos pelos quais as alterações no nível ou atividade de miRNA não são totalmente conhecidos.

codifica dois supressores tumorais, p14/ARF e p16/INK4a, produzidos a partir de duas estruturas de leitura diferentes; p14/ARF é silenciado epigeneticamente nos cânceres colônico e gástrico, enquanto p16/INK4a é silenciado em ampla variedade de cânceres. Como esse lócus produz dois supressores tumorais que afetam as vias p53 e Rb, silenciá-lo tem o agradável efeito (do ponto de vista do câncer) de remover dois pontos de controle com uma só alteração. A hipometilação ampla no genoma mostrou ser a causa de instabilidade cromossômica e pode induzir tumores em camundongos. Assim, de muitas maneiras, as alterações epigenéticas podem influenciar a carcinogênese. Com uma questão adicional, o profundo sequenciamento dos genomas cancerosos identificou mutações em genes que regulam modificações epigenéticas em uma série de cânceres. Assim, certas alterações genéticas em cânceres podem ser selecionadas porque levam a alterações do "epigenoma" que favorecem o crescimento e a sobrevivência do câncer.

O estado epigenético de determinados tipos de células — uma característica descrita como contexto epigenético — também dirá sua resposta aos sinais que controlam o crescimento e a diferenciação. Como mencionado anteriormente, as modificações epigenéticas regulam a expressão genética, permitindo que células com a mesma constituição genética (p. ex., um neurônio e um queratinócito) tenham aparência e funções diferentes. Em alguns casos, o estado epigenético de uma célula afeta drasticamente sua resposta a sinais idênticos sob outros aspectos. Por exemplo, o gene *NOTCH1* tem um papel oncogênico na leucemia de células T, embora aja como supressor tumoral em carcinomas de células escamosas. Quando se transforma, o *NOTCH1* ativado "liga" os genes pró-crescimento, no contexto epigenético dos progenitores de células T (p. ex., *MYC*) e os genes supressores de tumor (p. ex., *p21*) no contexto epigenético dos queratinócitos.

RESUMO

Lesões Genéticas no Câncer

- As células tumorais podem adquirir mutações por vários meios, entre os quais mutações pontuais e anormalidades cromossômicas não aleatórias que contribuem para a malignidade; elas incluem translocações equilibradas, deleções e manifestações citogenéticas de amplificação de genes.

- Translocações equilibradas contribuem para a carcinogênese por superexpressão de oncogenes ou geração de novas proteínas de fusão com capacidade alterada de sinalização. Com frequência, as deleções afetam os genes de supressão de tumor, enquanto a amplificação de genes aumenta a expressão dos oncogenes.
- A superexpressão de miRNAs pode contribuir para a carcinogênese mediante redução da expressão dos supressores tumorais, enquanto a deleção ou perda de expressão dos miRNAs pode levar à superexpressão de proto-oncogenes.
- Os genes supressores de tumor e os genes de reparo do DNA também podem ser silenciados por alterações epigenéticas, que envolvem alterações reversíveis, alterações hereditárias na expressão genética ocorrida não por mutação, mas por metilação do *promoter*.

CARCINOGÊNESE: UM PROCESSO DE MÚLTIPLAS ETAPAS

A carcinogênese é um processo de múltiplas etapas resultante do acúmulo de múltiplas alterações genéticas que coletivamente dão origem ao fenótipo transformado. Muitos cânceres surgem de lesões precursoras não neoplásicas, que as análises moleculares demonstraram que já possuem algumas das mutações necessárias para estabelecer um câncer plenamente. Presumivelmente, essas mutações proporcionam vantagens seletivas às células da lesão precursora. Depois de iniciados, os cânceres continuam a sofrer seleção darwiniana.

Como se discutiu anteriormente, neoplasias malignas têm vários atributos fenotípicos, como crescimento excessivo, invasividade local e capacidade de formar metástases distantes. Além disso, é bem estabelecido que, durante algum tempo, muitos tumores se tornam mais agressivos e adquirem maior potencial maligno. Esse fenômeno é referido como *progressão tumoral* e não é representado simplesmente pelo aumento de tamanho do tumor. Cuidadosos estudos clínicos e experimentais revelam que a malignidade em crescimento muitas vezes é adquirida de modo incremental. Em nível molecular, a progressão tumoral e a heterogeneidade associada resultam, mais provavelmente, de múltiplas mutações que se acumulam independentemente em diferentes gerações de células, gerando subclones com diferentes características (Fig. 5-17), como capacidade de invadir, taxa de crescimento, capacidade metastática, cariótipo, responsividade hormonal e suscetibilidade a drogas antineoplásicas. Algumas das mutações podem ser letais; outras podem estimular o crescimento celular, afetando os proto-oncogenes ou os genes supressores de tumor. *Assim, até mesmo o mais maligno dos tumores tem origem monoclonal, no momento em que se torna clinicamente evidente que as células que o constituem podem ser extremamente heterogêneas.*

Durante a progressão, as células tumorais são submetidas a pressões de seleção imune e não imune. Por exemplo, as células que são altamente antigênicas são destruídas pelas defesas do hospedeiro, enquanto aquelas com reduzidas necessidades do fator de crescimento são positivamente selecionadas. Um tumor em crescimento, portanto, tende a ser enriquecido por subclones que "superam as expectativas" e são competentes em sobrevivência, crescimento, invasão e metástase. Finalmente, a experiência mostrou que, quando os tumores recorrem após a quimioterapia, o tumor recorrente quase sempre é resistente ao regime dos medicamentos, se este for readministrado. Essa resistência adquirida também é uma manifestação de seleção, uma vez que os subclones que acaso sofram mutações (ou talvez alterações epigenéticas), conferindo sobrevivência com resistência a drogas, são responsáveis pelo recrescimento do tumor. Assim, *a evolução genética e a seleção podem explicar duas das mais perniciosas propriedades dos cânceres: a tendência a se tornarem (1) mais agressivos e (2) menos responsivos à terapia com o tempo.*

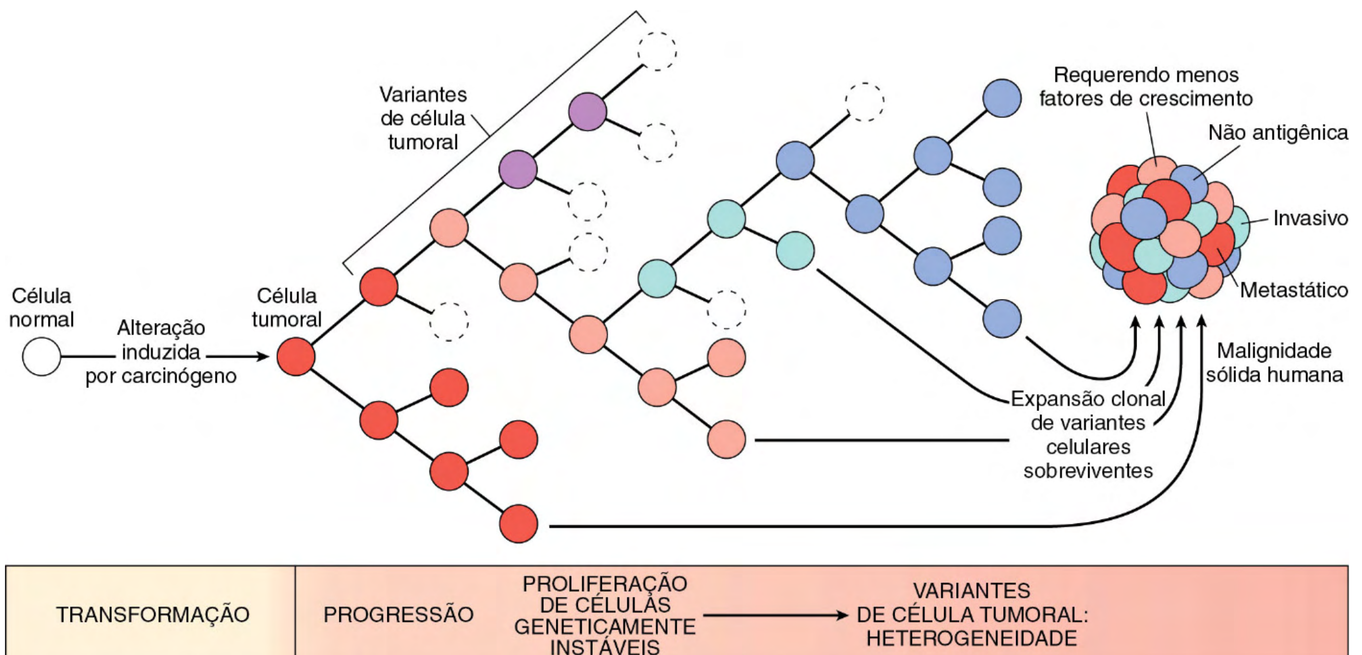


Figura 5-17 Progressão do tumor e geração de heterogeneidade. Novos subclones surgem dos descendentes da célula original transformada por múltiplas mutações. Com a progressão, a massa tumoral se torna enriquecida por variantes que são mais adeptas a se evadir das defesas do hospedeiro e provavelmente são mais agressivas.

CARACTERÍSTICAS DO CÂNCER

Essa perspectiva serve como base para uma consideração mais detalhada da patogenia molecular do câncer e dos agentes carcinogênicos que infligem dano genético. Nos últimos 30 anos, descobriram-se centenas de genes associados ao câncer. Alguns, como o *TP53* geralmente sofrem mutação; outros, como o ABL, são afetados somente em certas leucemias. Cada gene do câncer tem uma função específica, cuja desregulação contribui para a origem ou a progressão da malignidade. É melhor, portanto, considerar os genes relacionados ao câncer no contexto de várias alterações fundamentais na fisiologia celular, as chamadas características do câncer, que em conjunto ditam o fenótipo maligno. Seis delas são ilustradas na Figura 5-18:

- Autossuficiência nos sinais de crescimento
- Insensibilidade aos sinais inibidores de crescimento
- Evasão da morte celular
- Potencial ilimitado de replicação
- Desenvolvimento de angiogênese sustentada
- Capacidade de invadir e metastatizar

Acrescente-se a essa lista duas *características "emergentes"* de câncer, reprogramação do metabolismo de energia e evasão ao sistema imune, e duas *características capacitantes*, instabilidade genômica e inflamação promotora de tumor.

As mutações em genes que regulam algumas ou todas essas características são observadas em cada câncer; consequentemente, essas características formam a base da discussão a seguir sobre as origens moleculares do câncer. Note-se que, por convenção, os símbolos genéticos estão em *itálico*, mas seus produtos proteicos não estão (p. ex., gene *Rb* e proteína Rb, *TP53* e p53, *MYC* e MYC).

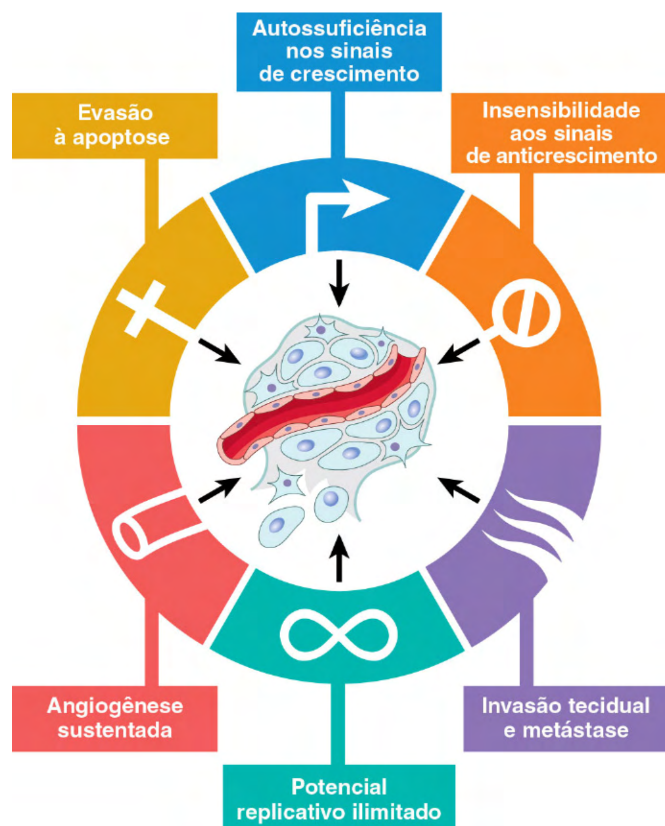


Figura 5-18 Seis características do câncer: a maioria das células cancerosas adquire essas propriedades durante o seu desenvolvimento, tipicamente por meio de mutações nos genes relevantes.
(De Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of câncer. Cell 100:57, 2000.)

Autossuficiência nos Sinais de Crescimento

As células cancerosas utilizam uma série de estratégias para impulsionar sua proliferação e se tornar insensíveis aos reguladores do crescimento normal. Para apreciar esses fenômenos, é relevante rever brevemente a sequência de eventos que caracterizam a proliferação celular normal (introduzida no Capítulo 2). Sob condições fisiológicas, a proliferação celular pode ser facilmente resolvida nas seguintes etapas:

1. Ligação de um fator de crescimento ao seu receptor específico na membrana celular.
2. Ativação transitória e limitada do receptor do fator de crescimento, que por sua vez ativa várias proteínas transdutoras de sinal no folheto interno da membrana plasmática.
3. Transmissão do sinal transduzido através do citosol para o núcleo por meio de segundos mensageiros ou de uma cascata de moléculas de transdução de sinal.
4. Indução e ativação de fatores reguladores nucleares que iniciam e regulam a transcrição do DNA.
5. Entrada e progressão da célula em um ciclo celular, acabando por resultar em divisão celular.

Os mecanismos que dotam as células com a capacidade de se proliferar podem ser agrupados de acordo com o seu papel na cascata de transdução de sinal induzida por fator de crescimento e na regulação do ciclo celular. De fato, cada uma das etapas listadas é suscetível à corrupção em células cancerosas.

Fatores de Crescimento

Todas as células normais requerem estimulação por fator de crescimento para se submeter à proliferação. Os fatores de crescimento mais solúveis são feitos por um tipo de célula e agem sobre a célula vizinha para estimular a proliferação (ação parácrina). Normalmente, as células que produzem fator de crescimento não expressam o receptor cognato. Essa especificidade impede a formação de circuitos de *feedback* positivo dentro da mesma célula.

- Muitas células cancerosas adquirem autossuficiência de crescimento pela aquisição da capacidade de sintetizar os mesmos fatores de crescimento aos quais são responsivas. Por exemplo, muitos glioblastomas secretam fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e expressam o receptor PDGF, e muitos sarcomas produzem tanto o fator de transformação de crescimento α (TGF-α) como o seu receptor. Circuitos autócrinos semelhantes são bastante comuns em muitos tipos de câncer.
- Outro mecanismo pelo qual as células cancerosas adquirem autossuficiência é por interação com o estroma. Em alguns casos, as células tumorais enviam sinais para ativar as células normais no estroma de suporte, o qual por sua vez produz fatores de crescimento que promovem o crescimento tumoral.

Receptores do Fator de Crescimento e Tirosina Quinases Não Receptoras

O grupo subsequente na sequência de transdução de sinal é o de receptores do fator de crescimento, sendo identificados vários oncogenes que resultam de superexpressão ou mutação

dos receptores do fator de crescimento. Proteínas receptoras mutantes liberam sinais mitogênicos contínuos para as células, mesmo na ausência do fator de crescimento no ambiente. Mutações mais comuns são as de superexpressão dos receptores do fator de crescimento, que podem tornar as células cancerosas hiper-responsivas a níveis do fator de crescimento que normalmente não deflagrariam a proliferação. Os exemplos mais bem documentados de superexpressão envolvem a família do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF). ERBB1, o receptor EGF, é superexpresso em 80% dos carcinomas de células escamosas do pulmão, 50% ou mais dos glioblastomas e em 80-100% dos tumores epiteliais de cabeça e pescoço. O gene codificador de um receptor relacionado, *HER2/NEU* (*ERB2*), está amplificado em 25-30% dos cânceres de mama e adenocarcinomas do pulmão, ovário e glândulas salivares. Esses tumores são estranhamente sensíveis aos efeitos mitogênicos de pequenas quantidades dos fatores de crescimento, e um indicador de mau prognóstico é o alto nível de proteína HER2/NEU em células do câncer de mama. A significância de *HER2/NEU* na patogenia dos cânceres de mama é ilustrada de forma drástica pelo benefício clínico obtido com o bloqueio do domínio extracelular desse receptor com os anticorpos anti-*HER2/NEU*. O tratamento do câncer de mama com o anticorpo HER2/NEU é um exemplo elegante da medicina "da bancada laboratorial à beira do leito".

Proteínas Transdutoras de Sinal a Jusante

Um mecanismo relativamente comum, pelo qual as células cancerosas adquirem autonomia de crescimento, é o de mutações em genes codificadores de vários componentes das vias de sinalização a jusante dos receptores do fator de crescimento. Essas proteínas sinalizadoras acoplam-se ao fator de crescimento ativado e o transmitem ao núcleo, seja por meio de segundos mensageiros ou de cascata de fosforilação e ativação das moléculas de transdução de sinal. Dois membros importantes nessa categoria são *RAS* e *ABL*. Cada um deles é discutido brevemente a seguir.

Proteína RAS. *RAS* é o proto-oncogene mutado com mais frequência nos tumores humanos. De fato, aproximadamente 30% de todos os tumores humanos contêm versões mutadas do gene *RAS* e a frequência é até maior em alguns cânceres específicos (p. ex., adenocarcinomas de pâncreas e cólon).

- RAS é membro de uma família de pequenas proteínas G que ligam nucleotídeos de guanosina (guanosina trifosfato [GTP] e difosfato de guanosina [GDP], semelhante às grandes proteínas G trimoleculares.
- Proteínas RAS normais oscilam entre um estado transmissor de sinal excitado e um estado quiescente. As proteínas RAS são inativas quando ligadas à GDP; a estimulação de células por fatores de crescimento, como EGF e PDGF, leva à troca de GDP por GTP e a alterações subsequentes de conformação que geram RAS ativa (Fig. 5-19). Mas esse estado emissor excitado de sinal tem vida curta porque a atividade intrínseca da guanosina trifosfato (GTPase) do RAS hidrolisa GTP para GDP, liberando um grupo fosfato e retornando a proteína ao seu estado ligado à GDP quiescente. A atividade de GTPase da proteína RAS ativada é magnificada drasticamente por uma família de proteínas ativadoras de GTPase (GAPs), que age como freios moleculares impedindo a ativação descontrolada de RAS por favorecerem a hidrólise de GTP para GDP.
- A RAS ativada estimula os reguladores a jusante da proliferação por duas vias distintas que convergem no núcleo e o inundam com sinais de proliferação celular. Embora os detalhes das cascatas de sinalização (algumas das quais são ilustradas na Fig. 5-19) a jusante de RAS não sejam discutidos aqui, um ponto importante é que a ativação das mutações desses "mensageiros" para o núcleo pode simular os efeitos promotores de crescimento de RAS ativada. Por exemplo, BRAF, que se situa na chamada via RAF/ERK/MAP quinase, sofre mutação em mais de 60% dos melanomas. Também ocorrem mutações de PI3 quinase na via PI3K/AKT com muita frequência em alguns tipos de tumor. De fato, parece que as mutações ativadoras de RAS, assim como suas moléculas sinalizadoras a jusante, são muito comuns em ampla variedade de tumores.

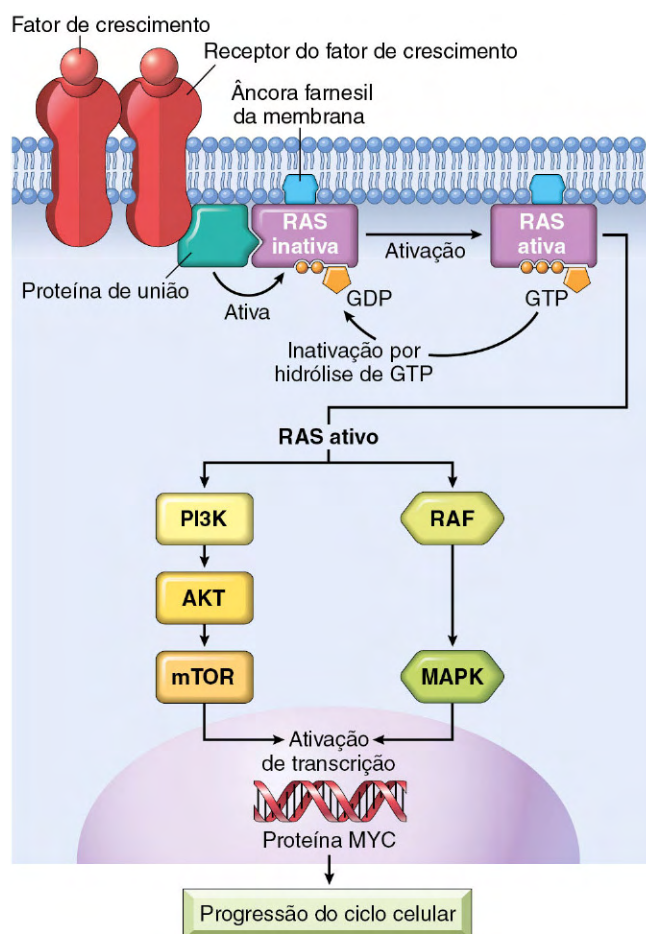


Figura 5-19 Modelo para ação de genes *RAS*. Quando uma célula normal é estimulada através de um receptor do fator de crescimento RAS inativa (ligada à GDP), é ativada para o estado ligado à GTP. RAS ativada transduz os sinais proliferativos para o núcleo ao longo de duas vias: a chamada via RAF/ERK/MAP quinase e a via PI3 quinase/AKT. GDP, guanosina difosfato; GTP, guanosina trifosfato; MAP, proteína ativada por mitógeno; PI3, fosfatidilinositol 3.

A proteína RAS é ativada com mais frequência por mutações pontuais em resíduos de aminoácidos que estão dentro da bolsa de ligação à GTP ou na região enzimática essencial para hidrólise de GTP. Ambos os tipos de mutações interferem na hidrólise de GTP, que é essencial para inativar RAS. RAS é então capturada em sua forma ativada ligada à GTP, e a célula é forçada a um estado de contínua proliferação. Por esse cenário conclui-se que as consequências das mutações na proteína RAS seriam simuladas por mutações com perda de função nos GAPs com falha na simulação de hidrólise da GTP, assim reprimindo as proteínas

RAS normais. De fato, a mutação incapacitante de neurofibroma 1 (NF-1), um GAP, está associada à neurofibromatose familiar tipo 1 (Capítulo 22).

ABL. Além de *RAS*, várias tirosina quinases associadas a não receptores funcionam como moléculas transdutoras de sinais. Nesse grupo, *ABL* é a de maior definição em relação à carcinogênese.

- O proto-oncogene *ABL* tem atividade de tirosina quinase que é deprimida por domínios reguladores negativos internos. Na leucemia mielógena crônica e em certas leucemias agudas, uma parte do gene ABL transloca-se de seu domicílio normal no cromossomo 9 para o cromossomo 22, onde se funde com parte do gene (*BCR*) da região do grupo do ponto de interrupção. A proteína híbrida BCR-ABL mantém o domínio da tirosina quinase, os autoassociados do domínio BCR, uma propriedade que desencadeia a atividade constitutiva da tirosina quinase. É interessante que ocorre um diálogo entre as vias BCR-ABL e RAS, uma vez que a proteína BCR-ABL ativa todos os sinais que estão a jusante de RAS.
- O papel crucial de *BCR-ABL* na transformação é confirmado pela resposta clínica drástica de pacientes com leucemia mielógena crônica aos inibidores de BCR-ABL quinase. O protótipo desse tipo de droga, mesilato de imatinibe (Gleevec®), reavivou o interesse no projeto de novas drogas cujos alvos são as lesões moleculares específicas encontradas em vários cânceres (a chamada *terapia direcionada*). BCR-ABL também é um exemplo do conceito de *vício do oncogene*, em que um tumor é profundamente dependente de uma única molécula sinalizadora. A formação do gene de fusão BCR-ABL é um evento precoce, talvez iniciador, que impulsiona a leucemogênese. O desenvolvimento da leucemia provavelmente requer outras mutações colaboradoras, mas a célula transformada continua a depender de BCR-ABL para os sinais mediadores de crescimento e sobrevivência. A sinalização de BCR-ABL pode ser vista como uma viga mestra em torno da qual se constroem as estruturas. Se a viga mestra for removida por inibição de BCR-ABL quinase, rui a estrutura. Em vista desse nível de dependência, não surpreende que a resistência adquirida dos tumores aos inibidores de BCR-ABL com frequência se deva ao crescimento de um subclone com uma mutação em BCR-ABL que impede a ligação da droga à proteína BCR-ABL.

Fatores de Transcrição Nuclear

Finalmente, todas as vias de transdução de sinal entram no núcleo e causam impacto sobre um grande banco de genes respondedores que orquestram o avanço ordenado das células através do ciclo mitótico. Na verdade, a consequência final da sinalização através das oncoproteínas, como RAS ou ABL, é inadequada e continua a estimulação de fatores de transcrição nucleares que impulsionam a expressão dos genes promotores do crescimento. Assim, a autonomia do crescimento pode ser uma consequência de mutações que afetam os genes reguladores da transcrição do DNA. Grande número de oncoproteínas, incluindo os produtos dos oncogenes *MYC*, *MYB*, *JUN*, *FOS* e *REL*, funciona como fatores de transcrição reguladores da expressão dos genes promotores de crescimento, como as ciclinas. Destes, o gene *MYC* está envolvido com mais frequência nos tumores humanos.

A proteína MYC pode ativar ou reprimir a transcrição dos outros genes. Aqueles ativados por MYC incluem os vários genes promotores de crescimento, incluindo as quinases dependentes de ciclinas (CDKs), cujos produtos impulsionam as células para dentro do ciclo celular (discutido a seguir). Os genes reprimidos por MYC incluem os inibidores de *CDK* (*CDK1s*). Assim, desregulações de MYC promovem a tumorigênese por meio de aumento da expressão dos genes que promovem a progressão através do ciclo celular e reprimem genes que tornam lenta ou impedem a progressão através do ciclo celular. MYC também é um regulador-chave do metabolismo intermediário, fazendo a regulação crescente dos genes que promovem a glicólise aeróbica (o chamado efeito de Warburg, descrito posteriormente) e maior utilização de glutamina, duas alterações metabólicas características das células cancerosas. A desregulação do gene *MYC* resultante de uma translocação t(8;14) ocorre no linfoma de Burkitt, um tumor de células B. *MYC* também está amplificado em cânceres de mama, cólon, pulmão e muitos outros; os genes *NMYC* e *LMYC* relacionados estão amplificados em neuroblastomas e cânceres de pulmão de células pequenas.

Ciclinas e Quinases Dependentes de Ciclina

O resultado final de todos os estímulos promotores de crescimento é a entrada de células quiescentes no ciclo celular. Os cânceres podem se tornar autônomos se os genes impulsionadores do ciclo celular se tornarem desregulados por mutações ou amplificação. Antes de outras considerações desse aspecto da carcinogênese, justifica-se uma breve revisão do ciclo celular (Fig. 5-20).

O Ciclo Celular Normal

A proliferação celular é um processo fortemente controlado envolvendo grande número de moléculas e vias inter-relacionadas. A replicação das células é estimulada por fatores de crescimento ou por sinalização dos componentes da MEC através das integrinas. Para obter a replicação e a divisão de DNA, a célula passa por uma sequência fortemente controlada de eventos conhecidos como ciclo celular. O ciclo celular consiste em fases G_1 (pré-sintética), S (síntese de DNA), G_2 (pré-mitótica) e M (mitótica). As células quiescentes que não entraram no ciclo celular estão em estado G_0. Cada fase do ciclo celular é dependente de ativação e conclusão adequada dos anteriores, e o ciclo interrompe-se em um local em que a função de um gene essencial está deficiente. Devido ao seu papel central em manter a homeostasia tecidual e regular os processos de crescimento fisiológico, como a regeneração e o reparo, o ciclo celular tem múltiplos pontos de controle, particularmente durante a emergência de G_0 e G_1 e na transição da fase G_1 para a fase S.

As células podem entrar em G_1 ou G_0 (células quiescentes) ou após completar a mitose (células em contínua replicação). As células quiescentes devem passar primeiro pela transição de G_0 para G_1, a primeira etapa de decisão, que funciona como um portal para o ciclo celular. As células em G_1 progridem através do ciclo celular e atingem um estágio crítico na transição G_1-S, conhecido como ponto de restrição, uma etapa limitadora da velocidade de replicação. Ao passar esse ponto de restrição, as células normais se tornam irreversivelmente comprometidas com a replicação do DNA. O ciclo celular é fortemente controlado por ativadores e inibidores.

- A progressão pelo ciclo celular, particularmente a transição G_1-S, é regulada por proteínas chamadas *ciclinas*, assim chamadas devido à natureza de sua produção e degradação, e enzimas associadas, as *quinases dependentes de ciclina* (CDKs). As CDKs adquirem atividade catalítica por ligação a ciclinas e formando complexos com ciclinas. A ordenada progressão das células através das várias fases do ciclo

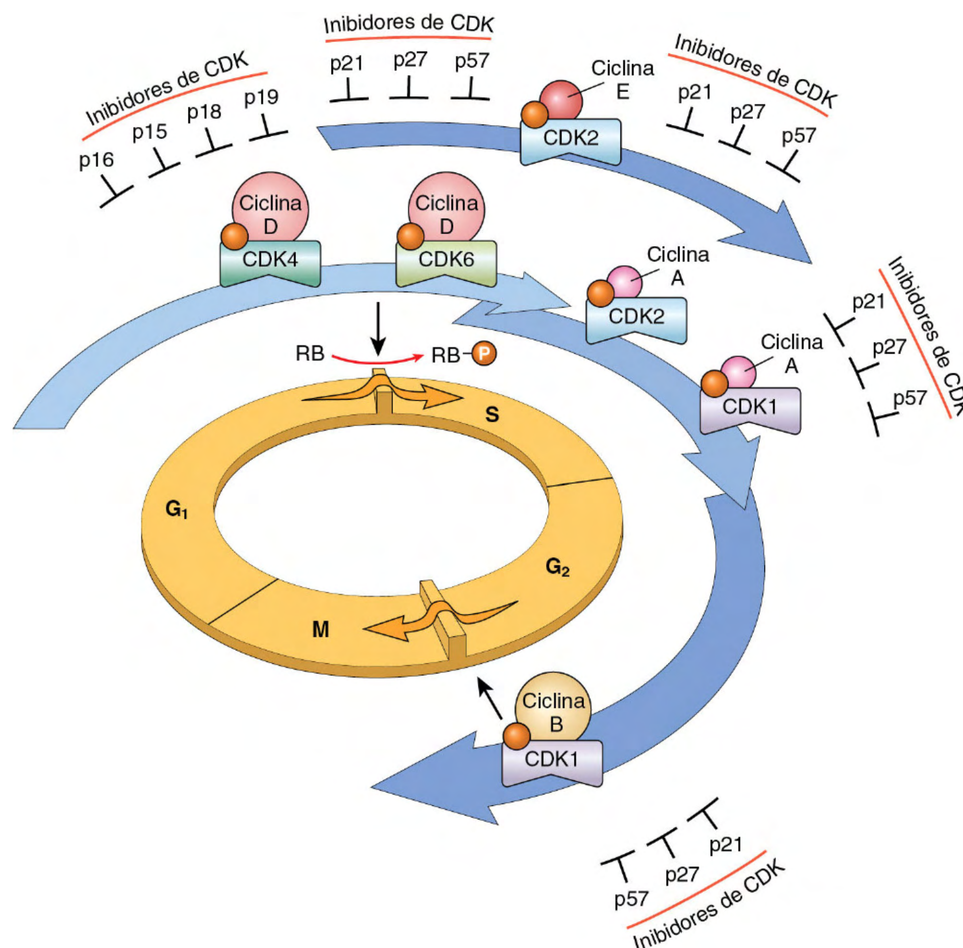


Figura 5-20 Papel das ciclinas, quinases dependentes de ciclina (CDKs) e inibidores de CDK na regulação do ciclo celular. As *setas sombreadas* representam as fases do ciclo celular durante o qual os complexos ciclina-CDK estão ativos. Conforme ilustrado, ciclina D-CDK4, ciclina CDK6 e ciclina E-CDK2 regulam a transição G_1 para S por fosforilação da proteína Rb (pRb). A ciclina A-CDK2 e a ciclina A-CDK1 estão ativas na fase S. A ciclina B-CDK1 é essencial para a transição de G_2 para M. Duas famílias de inibidores de CDK podem bloquear a atividade de CDKs e a progressão através do ciclo celular. Os chamados inibidores INK4, compostos de p16, p15, p18 e p19, agem sobre ciclina D-CDK4 e ciclina D-CDK6. A outra família de três inibidores, p21, p27 e p57, pode inibir todas as CDKs.

celular é orquestrada pelas CDKs, que são ativadas pela ligação às ciclinas.

- Os complexos CDK-ciclina fosforilam proteínas-alvo cruciais que impulsionam a célula através do ciclo celular. Ao completar essa tarefa, os níveis de ciclina diminuem rapidamente. Mais de 15 ciclinas foram identificadas; ciclinas D, E, A e B aparecem sequencialmente durante o ciclo celular e se ligam a uma ou mais CDKs. Assim, o ciclo celular pode ser observado como uma corrida de revezamento, na qual cada perna é regulada por um grupo distinto de ciclinas: quando uma série de ciclinas deixa a trajetória, a série seguinte assume (Fig. 5-20). As CDKs ativadas nesses complexos impulsionam o ciclo celular por fosforilação de proteínas que regulam as transições do ciclo celular. Um dessas proteínas é a proteína do retinoblastoma (Rb), discutida posteriormente.
- A atividade dos complexos CDK-ciclina é regulada pelos inibidores de CDK (CDKIs), o que reforça os pontos de controle do ciclo celular. Incrustados no ciclo celular estão os mecanismos de vigilância que são equipados para perceber o dano ao DNA e aos cromossomos. Essas verificações de controle de qualidade são chamadas de *pontos de controle*; eles asseguram que as células com DNA ou cromossomos danificados não completem a replicação. O ponto de controle G_1-S monitora a integridade do DNA antes da replicação deste, enquanto o ponto de controle G_2-M verifica após a replicação do DNA e monitora se a célula pode entrar com segurança na mitose. Quando as células percebem o dano ao DNA, a ativação do ponto de controle retarda o ciclo celular e dispara os mecanismos de reparo do DNA. Se o dano ao DNA for muito grave para ser reparado, as células são eliminadas por apoptose ou entram em estado não replicativo chamado senescência, principalmente por meio de mecanismos dependentes de p53, discutidos posteriormente. As mutações em genes reguladores desses pontos de controle permitem a divisão das células com DNA danificado, produzindo células-filhas portadoras de mutações.
- Há várias famílias de CDK1s. Uma família, composta por três proteínas, chamadas p21 (CDKN1A), p27 (CDKN1B) e p57 (CDKN1C), inibe as CDKs amplamente, enquanto a outra família de CDK1s tem efeitos seletivos sobre a ciclina CDK4

e a ciclina CDK6. Os quatro membros dessa família — p15 (CDKN2B), p16 (CDKN2A), p18 (CDKN2C) e p19 (CDKN2D) — algumas vezes são chamados de proteínas INK4 (A a D).

Alterações nas Proteínas de Controle do Ciclo Celular em Células Cancerosas

Com esse histórico é fácil avaliar que as mutações que desregulam a atividade de ciclinas e CDKs favorecem a proliferação celular. De fato, todos os cânceres parecem ter lesões genéticas que incapacitam o ponto de controle G_1-S, provocando a reentrada das células na fase S. Por motivos pouco claros, a frequência de determinadas lesões varia amplamente em todos os tipos de tumor.

- Os contratempos que aumentam a expressão de ciclina D ou CDK4 parecem ser um evento comum na transformação neoplásica. Os genes da ciclina D são superexpressos em muitos cânceres, incluindo os que afetam a mama, o esôfago, o fígado e um subgrupo de linfomas e tumores de plasmócitos. A amplificação do gene *CDK4* ocorre em melanomas, sarcomas e glioblastomas. Também ocorrem mutações que afetam as ciclinas B e E e outras CDKs, mas são muito menos frequentes que aquelas que afetam a ciclina CDK4.
- As CDK1 frequentemente são incapacitadas por mutação ou silenciamento de gene em muitas malignidades humanas. As mutações na linhagem germinativa de *CDKN2A* estão presentes em 25% de parentes propensos ao melanoma. A deleção adquirida ou a inativação de *CDKN2A* por via somática é observada em 75% dos carcinomas pancreáticos, 40-70% dos glioblastomas, 50% dos cânceres de esôfago e 20% dos carcinomas de pulmão de células pequenas, sarcomas de tecido mole e cânceres de bexiga.

Consideração final importante em uma discussão sobre os sinais promotores do crescimento é que a produção aumentada de oncoproteínas por si só não leva à proliferação sustentada de células cancerosas. Há dois mecanismos embutidos, a senescência celular e a apoptose, que se opõem ao crescimento celular mediado por oncogene. Como se discutirá posteriormente, os genes que regulam esses dois mecanismos de freio devem ser desabilitados para permitir a ação sem oposição dos oncogenes.

RESUMO

Oncogenes que Promovem a Proliferação Desregulada (Autossuficiência nos Sinais de Crescimento)

Proto-oncogenes: genes celulares normais cujos produtos promovem a proliferação celular.

Oncogenes: versões mutantes ou suprexpressas de proto-oncogenes que funcionam de maneira autônoma sem necessidade de sinais promotores de crescimento normais.

As oncoproteínas promovem a proliferação descontrolada de células por meio de vários mecanismos:

- Expressão independente de estímulo do fator de crescimento e de seu receptor, estabelecendo um circuito autócrino de proliferação celular.
  - Receptor PDGF-PDGF em tumores cerebrais.
- Mutações em genes codificadores dos receptores do fator de crescimento ou tirosinas quinases que levam à sinalização constitutiva.
  - Membro da família de receptor EGF, incluindo HER2/NEU (mama, pulmão e outros tumores).
  - A fusão da tirosina quinase ABL com a proteína BCR em certas leucemias gera uma proteína híbrida com atividade de quinase constitutiva.
- Mutações em genes codificadores das moléculas de sinalização.
  - RAS geralmente sofrem mutação nos cânceres humanos e normalmente oscilam entre um estado de repouso ligado à GDP e um estado ativo ligado à GTP; as mutações bloqueiam a hidrólise de GTP para GDP, levando à sinalização não verificada.
- Superprodução ou atividade desregulada dos fatores de transcrição.
  - A translocação de *MYC* em alguns linfomas leva à superexpressão e à expressão desregulada de seus genes-alvo que controlam o ciclo e a sobrevivência celular.
- Mutações que ativam os genes da ciclina ou inativam os reguladores negativos das ciclinas e as quinases dependentes de ciclina.
  - Complexos de ciclinas com CDKs impulsionam o ciclo celular por meio da fosforilação dos vários substratos. As CDKs são controladas por inibidores; as mutações nos genes codificadores das ciclinas, CDKs e inibidores de CDKs resultam em progressão descontrolada do ciclo celular. Tais mutações são encontradas em ampla variedade de cânceres, incluindo melanomas, cânceres de cérebro, pulmão e pâncreas.

Insensibilidade aos Sinais Inibidores do Crescimento

Isaac Newton teorizou que toda ação tem uma reação oposta equivalente. Embora Newton não fosse um biólogo do câncer, sua formulação se aplica ao crescimento celular. Enquanto os genes codificam proteínas que promovem o crescimento celular, os produtos dos genes supressores de tumor aplicam freios à proliferação celular. A quebra de tais genes torna as células refratárias à inibição de crescimento e simula os efeitos promotores de crescimento dos oncogenes. A discussão a seguir descreve os genes supressores de tumor, seus produtos e possíveis mecanismos pelos quais a perda de sua função contribui para o crescimento celular desregulado.

Gene RB: Governador do Ciclo Celular

É útil começar com o gene do retinoblastoma (*RB*), o primeiro gene supressor de tumor a ser descoberto e, de fato, um representante prototípico. Como ocorre em muitos avanços na medicina, a descoberta dos genes supressores de tumor se deu no estudo de uma doença — nesse caso, retinoblastoma, um tumor incomum da infância. Aproximadamente 60% dos retinoblastomas são esporádicos e os remanescentes são familiares, sendo a predisposição ao desenvolvimento do tumor transmitida como característica autossômica dominante. Por conta de ocorrência familiar e esporádica de um tumor idêntico, Knudson, em 1974, propôs sua agora famosa hipótese de duas mutações (*two-hit*), que em termos moleculares pode ser expressa como segue:

- Duas mutações (*hits*) são necessárias para produzir retinoblastoma. Elas envolvem o gene *RB* que foi mapeado para o lócus cromossômico 13q14. Ambos os alelos normais do lócus *RB* devem ser inativados (por isso, dois *hits*) para o desenvolvimento de retinoblastoma (Fig. 5-21).

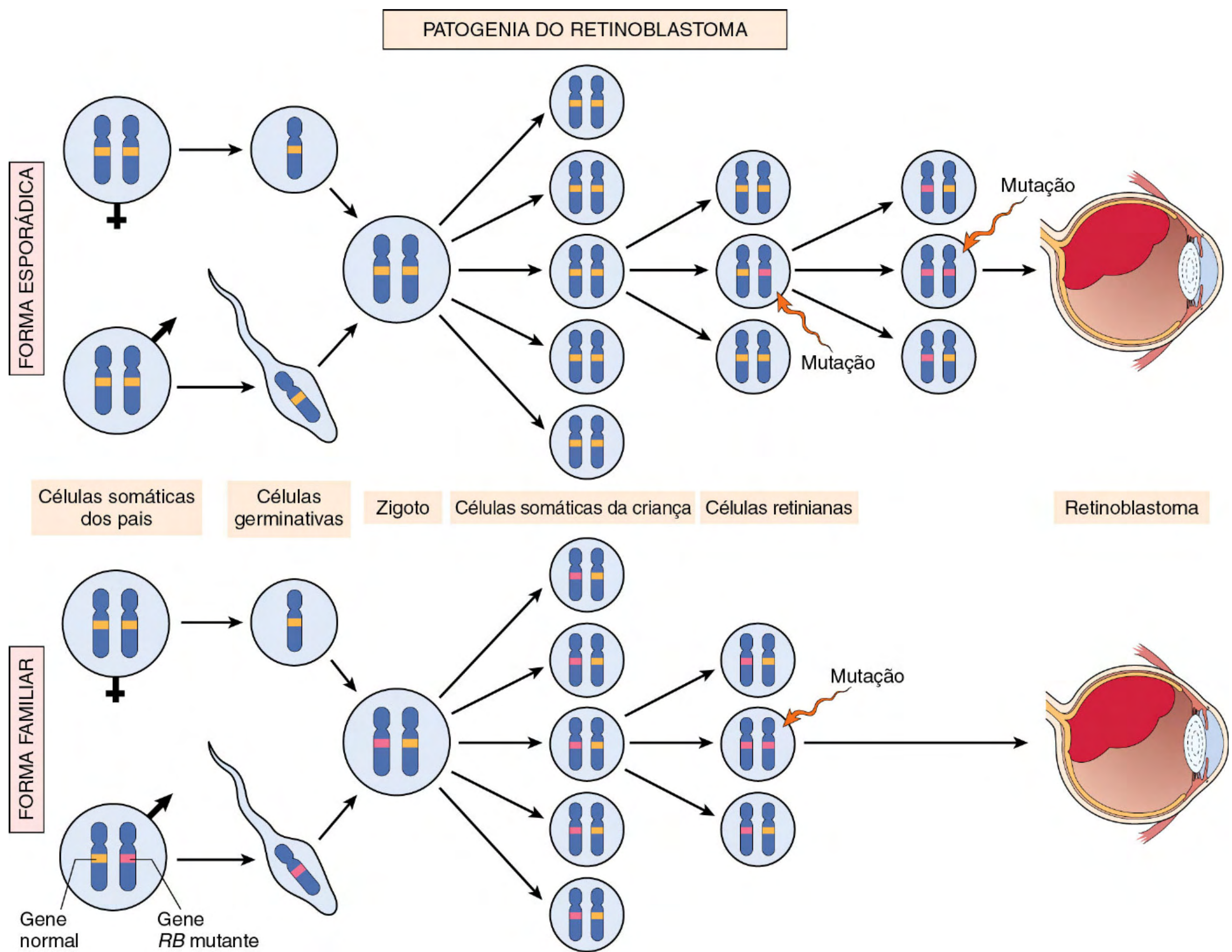


Figura 5-21 Patogenia do retinoblastoma. Duas mutações do lócus cromossômico *RB*, em 13q14, levam à proliferação neoplásica das células retinianas. Na forma familiar, todas as células somáticas herdam um gene *RB* mutante de um pai portador. A segunda mutação afeta o lócus *RB* em uma das células retinianas após o nascimento. Na forma esporádica, ambas as mutações no lócus *RB* são adquiridas pelas células retinianas após o nascimento.

- Em casos familiares, as crianças herdam uma cópia defeituosa do gene *RB* na linhagem germinativa; a outra cópia é normal. O retinoblastoma desenvolve-se quando o gene *RB* normal se perde nos retinoblastos em consequência de mutação somática. Como, nas famílias com retinoblastoma, é necessária apenas uma única mutação somática para a expressão da doença, a transmissão familiar segue um padrão de herança autossômico dominante.
- Em casos esporádicos, ambos os alelos *RB* normais se perdem por mutação somática em um dos retinoblastos. O resultado final é o mesmo: uma célula retiniana que perdeu ambas as cópias normais do gene *RB* se torna cancerosa.

Embora a perda de genes *RB* normais tenha sido descoberta inicialmente em retinoblastomas, agora é evidente que a perda homozigótica desse gene é uma característica bastante comum de vários tumores, incluindo câncer de mama, câncer de pulmão de células pequenas e câncer de bexiga. Os pacientes com retinoblastoma familiar também estão em risco bem maior de desenvolvimento de osteossarcomas e alguns dos sarcomas de tecido mole.

Neste ponto, algum esclarecimento de terminologia é válido: uma célula heterozigótica no lócus *RB* não é neoplásica. Os tumores se desenvolvem quando a célula perde sua cópia de gene *RB* normal e, assim, se torna *homozigótica* para o alelo mutante.

Em tese, os sinais anticrescimento podem impedir a proliferação celular por vários mecanismos complementares. O sinal pode causar divisão das células para entrar em G_0 (quiescência), onde eles permanecem até que pistas externas estimulam sua reentrada no *pool* proliferativo. De modo alternativo, as células podem entrar em um *pool* pós-mitótico diferenciado e perdem o potencial replicativo. A senescência não replicativa, mencionada anteriormente, é outro mecanismo de escape decorrente do crescimento celular contínuo. E, como último recurso, as células podem ser programadas para a morte por apoptose. Como se verá, os genes supressores de tumor possuem todos esses "truques" em sua caixa de ferramentas para impedir células obstinadas de se tornarem malignas.

A discussão subsequente sobre os mecanismos inibidores de crescimento e sua evasão foca inicialmente o gene supressor de tumor prototípico, o gene *RB*.

RESUMO

Insensibilidade aos Sinais Inibidores de Crescimento

- Os genes supressores de tumor codificam proteínas que inibem a proliferação celular mediante regulação do ciclo celular. Ao contrário dos oncogenes, ambas as cópias do gene devem estar disfuncionais para que ocorra o desenvolvimento tumoral.
- Em casos com predisposição familiar ao desenvolvimento de tumores, as pessoas afetadas herdam uma cópia defeituosa (não funcional) de um gene supressor de tumor e perdem a segunda por mutação somática. Em casos esporádicos, ambas as cópias se perdem por meio de mutações somáticas.

O produto do gene *RB* é uma proteína ligada ao DNA que se expressa em cada tipo celular examinado, onde ele existe em *estado hipofosforilado ativo* e em *estado hiperfosforilado inativo*. A importância de Rb está em sua regulação do ponto de controle G_1/S, o portal pelo qual devem passar as células antes de começar a replicação do DNA.

Como antecedente para a compreensão de como funcionam os supressores de tumor, é útil revisitar brevemente o ciclo celular: em embriões, as divisões celulares procedem a uma velocidade surpreendente, e a replicação do DNA começa imediatamente após o término da mitose. À medida que prossegue o desenvolvimento, porém, duas lacunas se incorporam ao ciclo celular: lacuna 1 (G_1) entre a mitose (M) e a replicação do DNA (S) e lacuna 2 (G_2) entre a replicação de DNA (S) e a mitose (M) (Fig. 5-20). Embora cada fase do circuito de ciclo celular seja monitorada cuidadosamente, acredita-se que a transição de G_1 para S seja um ponto de controle extremamente importante no "relógio" do ciclo celular. Depois de atravessar o ponto de controle, as células podem, por algum tempo, fazer uma pausa no ciclo celular, mas são obrigadas a completar a mitose. Em G_1, contudo, as células podem remover-se inteiramente do ciclo celular, seja temporariamente (quiescência ou G_0) ou permanentemente (senescência). De fato, durante o desenvolvimento, as células se tornam terminalmente diferenciadas, saem do ciclo celular e entram em G_0. As células em G_0 permanecem ali até que pistas externas, como a sinalização mitogênica, as empurrem de volta ao ciclo celular. Em G_1, portanto, sinais diversos se integram para determinar se a célula deve progredir através do ciclo celular ou saem dele e se diferenciam, e Rb é um ponto central-chave que integra os sinais externos mitogênicos e a diferenciação para tomarem essa decisão.

Para avaliar esse papel crucial de Rb no ciclo celular, é útil revisar os mecanismos que impõem a transição G_1/S.

- O início da replicação do DNA (fase S) requer a atividade dos complexos E/CDK2 de ciclina, e a expressão de ciclina E é dependente da família dos fatores de transcrição E2F. Inicialmente em G_1, Rb está em sua forma ativa hipofosforilada e se liga à família dos fatores de transcrição E2F, assim como a inibe, impedindo a transcrição da ciclina E. A Rb hipofosforilada bloqueia a transcrição mediada por E2F pelo menos de duas maneiras (Fig. 5-22). Primeiramente, ela sequestra E2F, impedindo sua interação com outros ativadores de transcrição. Em segundo lugar, Rb recruta proteínas remodeladoras de cromatina, como histona desacetilases e histona metiltransferases, que se ligam aos *promoters* de genes responsivos a E2F, como a ciclina E. Essas enzimas modificam a cromatina nos *promoters* para tornar o DNA insensível aos fatores de transcrição.
- Essa situação se altera na sinalização mitótica. A sinalização do fator de crescimento leva à expressão de ciclina D e à ativação dos complexos da ciclina D-CDK4/6. Esses complexos fosforilam a proteína Rb, inativando-a e liberando E2F para induzir genes-alvo, como a ciclina E. A expressão da ciclina E estimula então a replicação do DNA e a progressão através do ciclo celular. Quando entram na fase S, as células se comprometem a se dividir sem estimulação adicional do fator de crescimento. Durante a fase M resultante, os grupos fosfato são removidos de Rb pelas fosfatases celulares, regenerando a forma hipofosforilada de Rb.
- E2F não é o único alvo de Rb. A versátil proteína Rb liga-se a uma variedade de outros fatores de transcrição que regulam a diferenciação celular. Por exemplo, Rb estimula os fatores de transcrição específicos de miócito, adipócito, melanócito e macrófago. Assim, a via Rb acopla-se ao controle da progressão do ciclo celular em G_0-G_1 com diferenciação, o que pode explicar como a diferenciação está associada à saída do ciclo celular.

Em vista da centralidade de Rb no controle do ciclo celular, uma interessante pergunta é por que *Rb* não sofre mutação em todos os cânceres. De fato, as mutações em outros genes controladores da fosforilação de Rb pode simular o efeito de perda de *Rb*; tais genes sofrem mutação em muitos cânceres que parecem ter genes *Rb* normais. Por exemplo, a ativação mutacional de CDK4 ou a superexpressão de ciclina D favorece a proliferação celular por facilitar a fosforilação e a inativação de Rb. De fato, a ciclina D é superexpressa em muitos tumores devido à amplificação ou translocação do gene. A inativação mutacional de CDK1s também pode impulsionar o ciclo celular por inativação desregulada de ciclinas e CDKs. Como mencionado anteriormente, o gene *CDKN2A* é um alvo extremamente comum de deleção ou inativação mutacional em tumores humanos.

O paradigma emergente é que a perda de controle do ciclo celular normal é central à transformação maligna e que pelo menos um dos quatro reguladores-chave do ciclo celular (CDKN2A, ciclina D, CDK4, Rb) sofre mutação na maioria dos cânceres humanos. Além disso, as proteínas transformadoras de vários vírus de DNA oncogênico humano agem, em parte, pela neutralização das atividades inibidoras de crescimento de Rb. Por exemplo, a proteína E7 do papilomavírus humanos (HPV) liga-se à forma hipofosforilada de Rb, impedindo-a de inibir os fatores de transcrição E2F. Assim, ocorre a deleção funcional de Rb, levando ao crescimento descontrolado.

RESUMO

Gene *Rb*: Governador do Ciclo Celular

- Rb exerce efeitos autoproliferativos por meio do controle da transição de G_1 para S no ciclo celular. Em sua forma ativa, Rb é hipofosforilada e liga-se ao fator de transcrição E2F. Essa interação previne a transcrição de genes como a ciclina E que são necessários para a replicação do DNA e, assim, as células são detidas em G_1.
- A sinalização do fator de crescimento leva à expressão de ciclina D, ativação dos complexos de ciclina D-CDK4/6, inativação de Rb por fosforilação e, portanto, liberação de E2F.
- A perda do controle do ciclo celular é fundamental para a transformação maligna. Quase todos os cânceres têm um

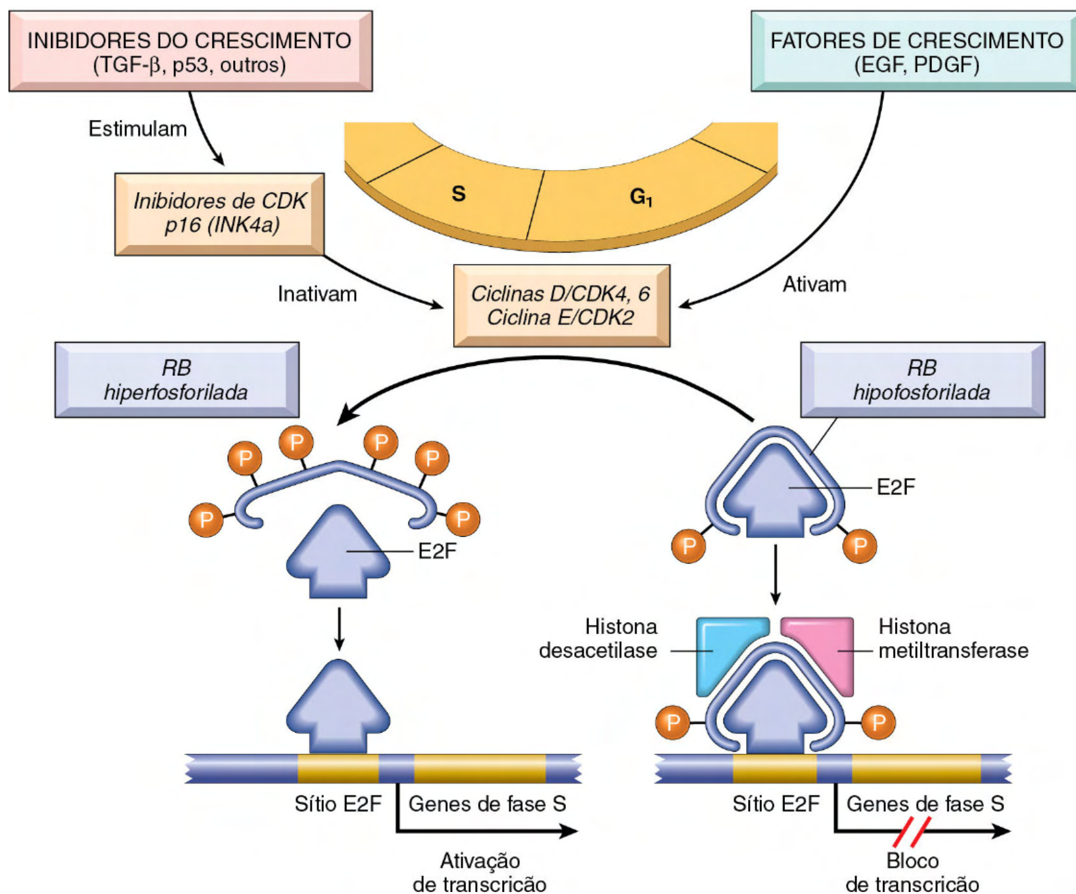


Figura 5-22 O papel de Rb na regulação do ponto de controle G_1-S do ciclo celular. Rb hipofosforilada no complexo com os fatores de transcrição E2F liga-se ao DNA, recruta fatores de remodelamento de cromatina (histona desacetilases e histona metiltransferases) e inibe a transcrição de genes cujos produtos são necessários para a fase S do ciclo celular. Quando Rb é fosforilada pelos complexos de ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 e ciclina E-CDK2, ela libera E2F. Esta última ativa então a transcrição dos genes da fase S. A fosforilação de Rb é inibida por CDK1s porque elas inativam os complexos de ciclina CDK. Praticamente todas as células cancerosas mostram desregulação do ponto de controle G_1-S como resultado de mutação em um de quatro genes que regulam a fosforilação de Rb; esses genes são *RB*, *CDK4*, *ciclina D* e *CDKN2A* [*p16*]. EGF, fator de crescimento epidérmico; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas.

ponto de controle G_1 desabilitado devido à mutação de *RB* ou de genes que afetam a função de Rb, como ciclina D, CDK4 e CDK1s.
- Muitos vírus DNA oncogênicos, como HPV, codificam proteínas (p. ex., E7) que se ligam a Rb e a tornam não funcional.

Gene TP53: Guardião do Genoma

O gene supressor de tumor codificador de p53, *TP53*, é um dos genes mutados com mais frequência em cânceres humanos. A proteína p53 frustra a transformação neoplásica por três mecanismos entrelaçados: interrupção da ativação do ciclo celular temporário (denominada quiescência), indução do ciclo celular permanente (denominada senescência) ou deflagrando a morte celular programada (denominada apoptose). Se Rb "sentir" os sinais externos, p53 poderá ser vista como um monitor central do estresse interno, direcionando as células estressadas a uma das três vias.

Uma variedade de estresses dispara as vias de resposta de p53, incluindo anóxia, atividade inadequada da oncoproteína (p. ex., MYC ou RAS) e dano à integridade do DNA. Pelo controle da resposta ao dano do DNA, p53 tem papel central na manutenção da integridade do genoma, descrita a seguir.

Em células saudáveis, não estressadas, p53 tem meia-vida curta (20 minutos) devido à sua associação com MDM2, uma proteína que visa à destruição de p53. Quando a célula é estressada, por exemplo, por um ataque ao seu DNA, "sensores" que incluem proteína quinases, como ATM (ataxia-telangiectasia mutada) são ativados. Esses complexos ativados catalisam modificações pós-translacionais em p53, as quais a liberam de MDM2 e aumentam sua meia-vida e a sua capacidade de impulsionar a transcrição dos genes-alvo. Foram encontradas centenas de genes cuja transcrição é deflagrada por p53. Esses genes suprimem a transformação neoplásica por três mecanismos:

- *Interrupção do ciclo celular mediada por p53 pode ser considerada a resposta primordial ao dano ao DNA* (Fig. 5-23). Ocorre tardiamente na fase G_1 e é causada, principalmente, por transcrição dependente de p53 do gene de CDK1, *CDK1A* (*p21*). A proteína p21, como descrito anteriormente, inibe os complexos ciclina-CDK e previne a fosforilação de Rb, interrompendo assim as células na fase G_1. Essa pausa no ciclo celular é bem-vinda, por dar às células "tempo para respirar" a fim

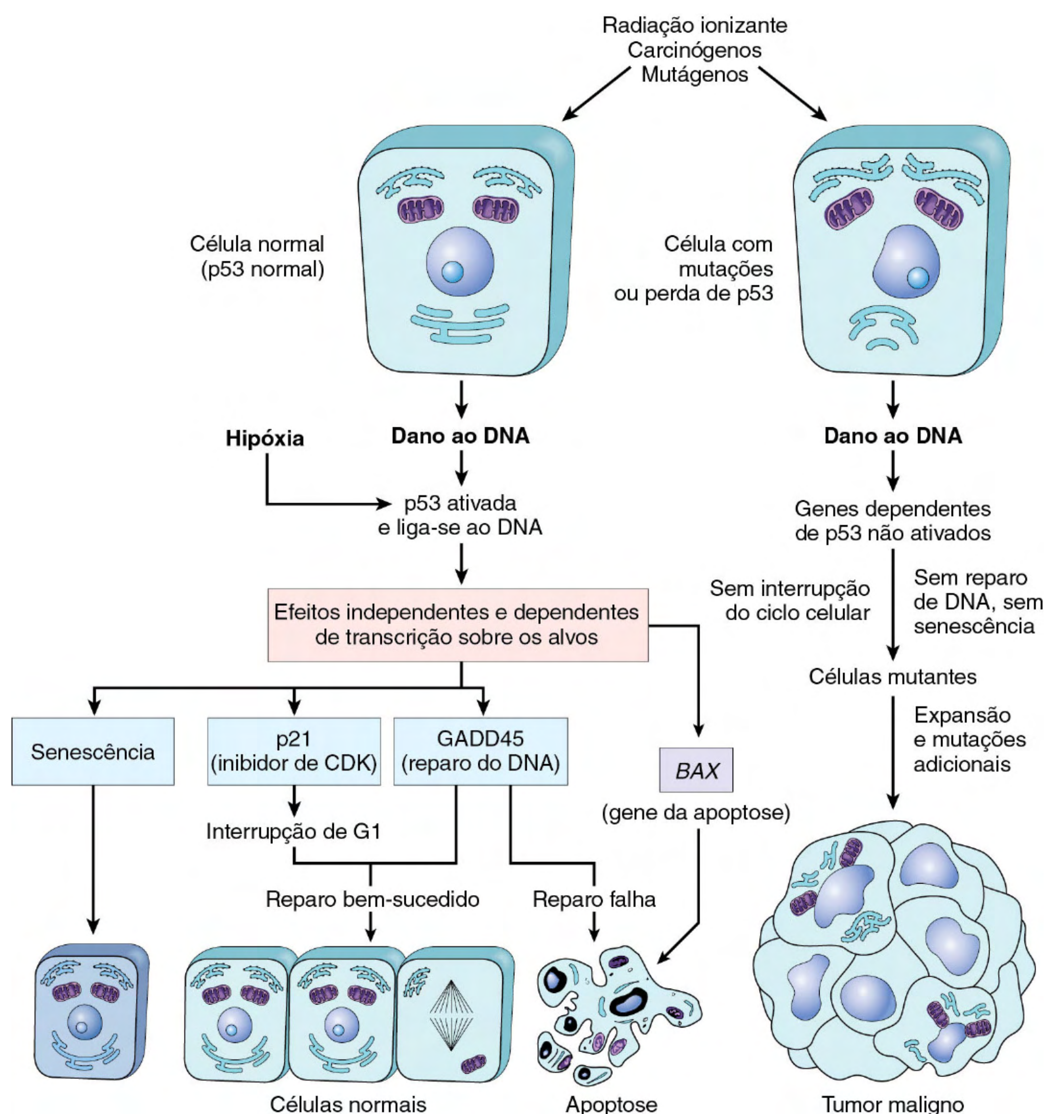


Figura 5-23 O papel de p53 na manutenção da integridade do genoma. A ativação de p53 normal por agentes danificadores do DNA ou hipóxia leva à interrupção do ciclo celular em G_1 e indução de reparo do DNA, por regulação crescente transcricional do inibidor de quinase dependente de ciclina *CDK1A* (p21) e os genes *GADD45*. O reparo bem-sucedido do DNA permite às células proceder ao ciclo celular; se o reparo do DNA falhar, p53 deflagra a apoptose ou senescência. Nas células com perda ou mutações de *TP53*, o dano ao DNA não induz a interrupção do ciclo celular ou reparo do DNA, e as células geneticamente danificadas proliferam, dando origem eventualmente a neoplasias malignas.

de reparar o dano ao DNA. A proteína p53 também induz a expressão dos genes de reparo do dano ao DNA. Se o reparo ao dano do DNA tiver sucesso, p53 faz a regulação crescente da transcrição de MDM2, levando à destruição de p53 e aliviando o bloqueio do ciclo celular. Se não for possível reparar o dano, a célula pode entrar em senescência induzida por p53 ou sofrer apoptose direcionada por p53.

- *Senescência induzida por p53 é a interrupção permanente do ciclo celular* caracterizada por alterações específicas de morfologia e expressão genética que a diferenciam da interrupção reversível do ciclo celular ou da quiescência. A senescência requer a ativação de p53 e/ou de Rb ou da expressão de seus mediadores, como as CDK1s. Os mecanismos de senescência não são claros, mas parecem envolver alterações globais de cromatina, as quais alteram de maneira drástica e permanente a expressão genética.
- *Apoptose induzida por apoptose p53 de células com dano irreversível ao DNA é o mecanismo protetor final contra a transformação neoplásica.* É mediada por vários genes pró-apoptóticos, como BAX e PUMA (descritos posteriormente).

Até recentemente, acreditava-se que essas funções de p53 fossem mediadas exclusivamente por ativação da transcrição dos genes com funções antiproliferativas, apoptóticas e indutoras de senescência, como se discutiu anteriormente. Mas o cenário se tornou obscuro pela descoberta de que p53 reprime também um subgrupo de genes pró-proliferativos e antiapoptóticos. Como poderia p53, um ativador da transcrição, reprimir a função do gene? A resposta veio da descoberta de que p53 pode, por via transcricional, ativar certos miRNAs ("os carinhas bem-dotados"). Como é discutido no Capítulo 6, os miRNAs podem impedir a tradução de seus genes-alvo. Os miRNAs ativados por p53 podem inibir a tradução de genes pró-proliferativos, como ciclinas, e de genes antiapoptóticos, como *BCL2*.

Em síntese, p53 é ativada por estresses, como o dano ao DNA, e auxilia no reparo do DNA causando a interrupção de G_1 e induzindo

os genes ao reparo do DNA. Uma célula com DNA danificado sem possibilidade de ser reparado é direcionada por *p53 para entrar em senescência ou sofrer apoptose* (Fig. 5-25). Em vista dessas atividades, *chama-se p53 corretamente de "guardião do genoma"*. Com a perda homozigótica do gene *TP53*, o dano ao DNA não é reparado, as mutações se tornam fixas nas células em divisão e a célula entra em uma via de mão única que leva à transformação maligna.

Confirmando a importância de *TP53* no controle da carcinogênese, mais de 70% dos cânceres humanos têm um defeito nesse gene, e as restantes neoplasias malignas têm defeitos em genes a montante ou a jusante de *TP53*. A perda bialélica do gene *TP53* é encontrada em praticamente todos os tipos de câncer, incluindo carcinomas de pulmão, cólon e mama — as três principais causas de morte por câncer. Na maioria dos casos, mutações inativadoras que afetam ambos os alelos *TP53* são adquiridas nas células somáticas. Com menos frequência, alguns pacientes herdam um alelo TP53 mutante; a doença resultante é chamada de *síndrome de Li-Fraumeni*. Como ocorre com o gene *RB*, a herança de um alelo mutante predispõe os indivíduos afetados a desenvolverem tumores malignos porque é necessária somente uma mutação (*hit*) adicional para inativar o segundo alelo normal. Os pacientes com síndrome de Li-Fraumeni têm uma chance 25 vezes maior de desenvolver tumor maligno por volta dos 50 anos de idade, comparados à população geral. Ao contrário dos tumores que se desenvolvem em pacientes que herdaram um alelo *RB* mutante, o espectro de tumores que se desenvolvem em pacientes com síndrome de Li-Fraumeni é variado; os tipos mais comuns são sarcomas, câncer de mama, leucemia, tumores cerebrais e carcinomas do córtex da suprarrenal. Comparados às pessoas diagnosticadas com tumores esporádicos, os pacientes com síndrome de Li-Fraumeni desenvolvem tumores em idade mais jovem e podem desenvolver múltiplos tumores primários.

Como ocorre com a proteína Rb, a p53 normal também pode se tornar não funcional por meio de certos vírus DNA. As proteínas codificadas por HPVs oncogênicos, vírus da hepatite B (HBV) e possivelmente vírus Epstein-Barr (EBV) podem se ligar à p53 normal e anular sua função protetora. Assim, os vírus DNA podem subverter dois dos supressores tumorais mais conhecidos, Rb e p53.

RESUMO

Gene *TP53*: Guardião do Genoma

- A proteína p53 é o monitor central do estresse na célula e pode ser ativada por anóxia, sinalização inadequada do oncogene ou dano ao DNA. A p53 ativada controla a expressão e a atividade dos genes envolvidos em interrupção do ciclo celular, reparo do DNA, senescência celular e apoptose.
- O dano ao DNA leva à ativação de p53 por fosforilação. A p53 ativada impulsiona a transcrição de *CDK1A* (*p21*), que impede a fosforilação de Rb, causando portanto um bloqueio de G_1-S no ciclo celular. Essa pausa permite que as células reparem o dano ao DNA.
- Se não for possível o reparo do DNA, o p53 induz senescência ou apoptose celular.
- Dos tumores humanos, 70% demonstram perda bialélica de *TP53*. Os pacientes com a rara síndrome de Li-Fraumeni herdam uma cópia defeituosa na linhagem germinativa e perdem o segundo nos tecidos somáticos; esses indivíduos desenvolvem uma variedade de tumores.
- Como ocorre com Rb, o p53 pode ser incapacitado pela ligação a proteínas codificadas por vírus DNA oncogênicos, como o HPV.

Via do Fator β de Transformação de Crescimento

Embora muito se saiba sobre o circuito que aplica freios ao ciclo celular, as moléculas que transmitem sinais antiproliferativos às células não estão tão bem caracterizadas. O TGF-β, mais conhecido, é um membro da família dos fatores de crescimento dimérico, que inclui as proteínas morfogenéticas ósseas e as ativinas. Na maioria das células epiteliais, endoteliais e hematopoéticas normais, TGF-β é um potente inibidor da proliferação. Regula os processos celulares pela ligação a um complexo composto por receptores de TGF-β I e II. A dimerização do receptor à união com um ligante leva a uma cascata de eventos que resulta na ativação transcricional de CDK1s com atividade supressora do crescimento, assim como à repressão dos genes promotores de crescimento, como *MYC*, *CDK2*, *CDK4* e aqueles que codificam ciclinas A e E.

Em muitas formas de câncer, os efeitos inibidores de crescimento das vias de TGF-β são prejudicados por mutações que afetam a sinalização de TGF-β. Essas mutações podem alterar o receptor de TGF-β tipo II ou as moléculas SMAD que servem para transduzir sinais antiproliferativos do receptor para o núcleo. Mutações que afetam o receptor tipo II são vistas nos cânceres de cólon, estômago e endométrio. A inativação mutacional de SMAD4, uma das 10 proteínas que, sabidamente, estão envolvidas na sinalização de TGF-β, é comum nos cânceres pancreáticos. *Em 100% dos cânceres pancreáticos e em 83% dos cânceres de cólon, pelo menos um componente da via de TGF-β sofre mutação*. Em muitos cânceres, porém, a perda do controle de crescimento, mediada por TGF-β, ocorre em um nível a jusante da via de sinalização central, por exemplo, perda de p21 e/ou da expressão persistente de MYC. Essas células tumorais podem então usar outros elementos do programa induzido por TGF-β, incluindo supressão-evasão do sistema imune ou promoção da angiogênese para facilitar a progressão do tumor. Assim, TGF-β pode funcionar para impedir ou promover o crescimento tumoral, dependendo do estado dos outros genes na célula. De fato, em muitos tumores em estádio terminal, a sinalização de TGF-β ativa a transição epitelial para mesenquimal (TEM), um processo que promove migração, invasão e metástase, como é descrito posteriormente.

Inibição de Contato, NF2 e APC

Quando as células não transformadas crescem em cultura, elas proliferam até que monocamadas confluentes são geradas; os contatos célula-célula formadas nessas monocamadas suprimem a proliferação celular adicional. De importância é que a "inibição do contato" é eliminada nas células cancerosas, permitindo que se tornem empilhadas. Os mecanismos que governam a inibição do contato somente agora estão sendo descobertos. Os contatos célula-célula em muitos tecidos são mediados por interações homodiméricas entre proteínas transmembrana chamadas caderinas. A E-caderina (E de epitelial) é mediadora do contato célula-célula em camadas epiteliais. A maneira como a E-caderina mantém a inibição do contato normal não é inteiramente conhecida. Um mecanismo que sustenta a inibição de contato é mediada pelo gene supressor de tumor *NF2*. Seu produto, neurofibroma 2, com mais frequência

chamado de merlina, facilita a inibição do contato mediado por E-caderina. Sabe-se que a perda homozigótica de *NF2* causa uma forma de tumores neurais associados à condição chamada neurofibromatose.

Há também outros mecanismos de regulação da E-caderina. Um desses mecanismos é ilustrado pela rara doença hereditária *polipose adenomatosa colônica* (APC). Essa desordem caracteriza-se pelo desenvolvimento de numerosos pólipos adenomatosos no cólon com incidência muito alta de transformação em cânceres de cólon. Estes mostram, de maneira consistente, a perda de um gene supressor de tumor chamado *APC* (que deu nome à doença). O gene *APC* exerce efeitos antiproliferativos de maneira incomum. Ele codifica uma proteína citoplasmática cuja função dominante é regular os níveis intracelulares de β-catenina, uma proteína com muitas funções. Por outro lado, a β-catenina liga-se à porção citoplasmática da E-caderina; por outro lado, ela pode se translocar para o núcleo e ativar a proliferação celular. A β-catenina é um importante componente da chamada via de sinalização WNT que regula a proliferação celular (Fig. 5-24). WNT é um fator solúvel capaz de induzir a proliferação celular. Ele faz isso ligando-se ao seu receptor e transmitindo sinais que impedem a degradação da β-catenina, permitindo sua translocação para o núcleo, onde age como ativador da transcrição em conjunto com outra molécula chamada Tcf (Fig. 5-24, B). Em células quiescentes, que não são expostas a WNT, a β-catenina citoplasmática é degradada por um *complexo de destruição*, do qual APC é parte integrante (Fig. 5-24, A). Com a perda de APC (em células malignas), a degradação de β-catenina é impedida, e a resposta de sinalização de WNT é inadequadamente ativada na ausência de WNT (Fig. 5-24, C). Isso leva à transcrição de genes promotores do crescimento, como ciclina D1 e *MYC*, assim como de reguladores transcricionais, como TWIST e SLUG, que reprimem a expressão da E-caderina e, portanto, reduzem a inibição do contato.

APC comporta-se como um típico gene supressor de tumor. Descobriu-se que as pessoas que nascem com um alelo mutante têm centenas a milhares de pólipos adenomatosos no cólon desde a adolescência ou na faixa dos 20 anos; esses pólipos mostram perda do outro alelo *APC*. Quase invariavelmente, um ou mais pólipos sofrem transformação maligna, conforme se discutirá posteriormente. As mutações de *APC* são observadas em 70-80% dos cânceres de cólon esporádicos. Os cânceres de cólon que têm genes *APC* normais mostram mutações ativadoras de catenina β que os tornam refratários à ação degradadora de APC.

RESUMO

Vias do Fator β de Transformação do Crescimento e APC-β-catenina

- TGF-β inibe a proliferação de muitos tipos celulares pela ativação de genes inibidores do crescimento, como CDKIs e supressão dos genes promotores do crescimento, como *MYC* e aqueles codificadores de ciclinas.

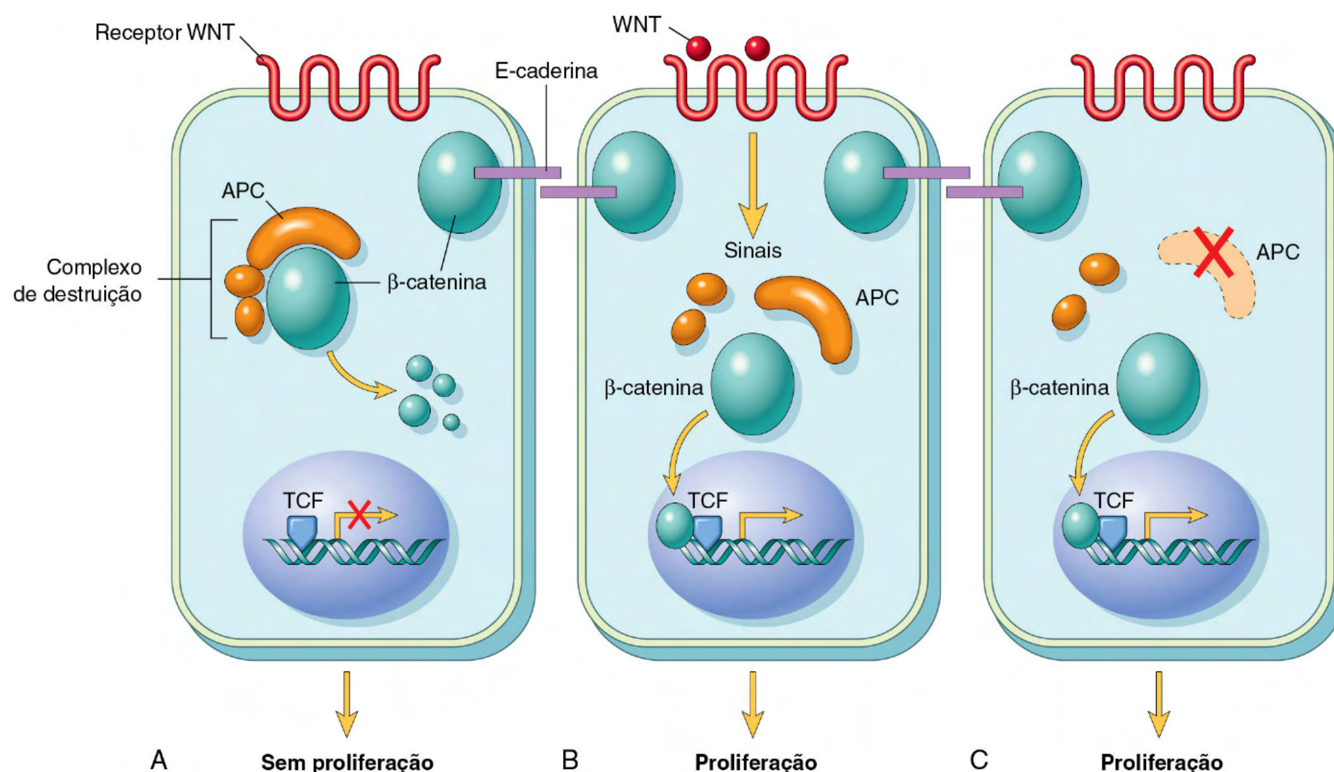


Figura 5-24 A-C, O papel de PCV na regulação da estabilidade e função de β-catenina. APC e β-catenina são componentes da via de sinalização WNT. Em células em repouso (não expostas a WNT), a β-catenina forma um complexo macromolecular contendo a proteína APC. Esse complexo leva à destruição de β-catenina, e os níveis intracelulares de β-catenina são baixos. Quando as células são estimuladas por moléculas WNT secretadas, o complexo de destruição é desativado, a degradação de β-catenina não ocorre e os níveis citoplasmáticos aumentam. A β-catenina transloca-se para o núcleo, onde se liga a TCF, um fator de transcrição que ativa vários genes envolvidos no ciclo celular. Quando APC sofre mutação ou está ausente, não ocorre destruição de β-catenina. A β-catenina transloca-se para o núcleo e coativa os genes que promovem o ciclo celular, e as células se comportam como se estivessem sob constante estimulação pela via WNT.

- A função de TGF-β está comprometida em muitos tumores por mutações em seus receptores (cólon, estômago, endométrio) ou por inativação mutacional de genes *SMAD* que transduzem a sinalização de TGF-β (pâncreas).
- A E-caderina mantém inibição de contato que se perde nas células malignas.
- O gene *APC* exerce ações antiproliferativas pela regulação da destruição da proteína citoplasmática β-catenina. Com a perda de *APC*, a β-catenina não é destruída e se transloca para o núcleo, onde age como um fator de transcrição promotor de crescimento.
- Na síndrome de polipose adenomatosa familiar, a herança de uma mutação da linhagem germinativa no gene *APC* e a perda esporádica do único alelo normal causam o desenvolvimento de centenas de pólipos colônicos em idade jovem. Inevitavelmente, um ou mais desses pólipos evoluem para câncer colônico. A perda somática de ambos os alelos do gene *APC* é vista em aproximadamente 70% dos cânceres de cólon esporádicos.

Evasão da Morte Celular

Como é discutido no Capítulo 1, a apoptose ou morte celular programada refere-se ao desmantelamento ordenado de células em pedaços componentes que podem então ser descartadas pelas células vizinhas. *Agora é bem estabelecido que o acúmulo de células neoplásicas pode resultar não somente da ativação dos oncogenes promotores de crescimento ou da inativação dos genes de tumor supressores de crescimento, mas também de mutações nos genes que regulam a apoptose*.

A via apoptótica pode ser dividida em reguladores a montante e efetores a jusante. Os reguladores dividem-se em duas principais vias, uma que interpreta os sinais extracelulares e outra que interpreta os sinais intracelulares. A estimulação de cada via resulta na ativação de uma protease normalmente inativa (caspase-8 ou caspase-9, respectivamente), que inicia uma cascata proteolítica envolvendo caspases "executoras" que desmontam uma célula de maneira ordenada. Os remanescentes celulares são então consumidos de maneira eficiente pelas células vizinhas e fagócitos profissionais sem estimular inflamação. A Figura 5-25 mostra, de forma simplificada, a sequência de eventos que levam à apoptose por meio de sinalização através de receptores da morte, os quais são membros da família dos receptores TNF (via extrínseca), e dano ao DNA e outros estresses (via intrínseca).

- A via extrínseca (receptor da morte) é iniciada quando o receptor TNF, como CD95 (Fas) é unido ao seu ligante, CD95L, levando à trimerização do receptor e de seus *domínios de morte* citoplasmática, que atraem a proteína adaptadora intracelular FADD. Essa proteína recruta procaspase-8 para formar o complexo de sinalização indutor da morte. A procaspase-8 é ativada por clivagem dentro de subunidades menores gerando caspase-8. A caspase-8 ativa então as caspases a jusante, como a caspase-3, uma *caspase executora* que cliva o DNA e outros substratos para causar a morte celular.
- A via intrínseca (mitocondrial) da apoptose é deflagrada por uma variedade de estímulos, incluindo a retirada dos fatores de sobrevivência, estresse e lesão. A ativação dessa via leva à permeabilização da membrana externa mitocondrial e à liberação de moléculas, como o citocromo C, que inicia a apoptose.

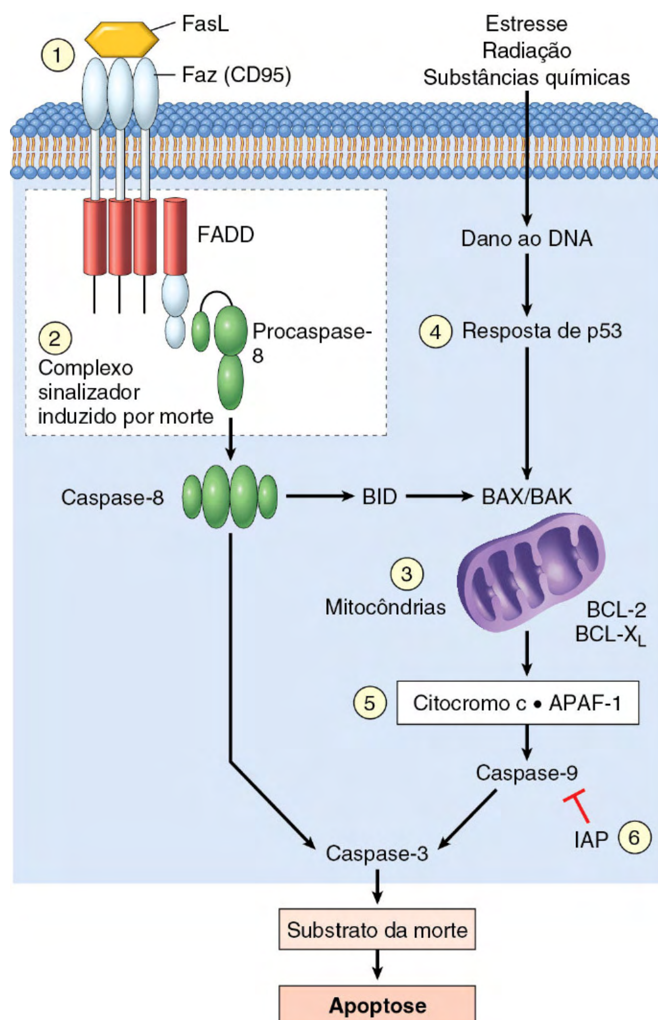


Figura 5-25 Esquema simplificado das vias deflagradas por dano ao DNA e induzidas pelo receptor CD95 de apoptose e mecanismo usado pelas células tumorais para se evadir da morte celular: *1*. Nível reduzido de CD95. *2*. Inativação do complexo sinalizador induzido por morte pela proteína FLICE. *3*. Saída reduzida do citocromo c da mitocôndria como resultado de regulação crescente de BCL2. *4*. Níveis reduzidos de BAX pró-apoptótica resultante da perda de p53. *5*. Perda de APAF-l. *6*. Supera regulação de inibidores da apoptose.

A integridade da membrana externa mitocondrial é regulada por membros pró-apoptóticos e antiapoptóticos da família BCL2 de proteínas. As proteínas pró-apoptóticas BAX e BAK são necessárias para a apoptose e promovem diretamente a permeabilização mitocondrial. Sua ação é inibida pelos membros antiapoptóticos dessa família exemplificados por BCL2 e BCL-X$_L$. Um terceiro grupo de proteínas, as chamadas proteínas BH3-*only* (somente), que incluem BAD, BID e PUMA, regulam o equilíbrio entre os membros pró e antiapoptóticos da família BCL2. As proteínas BH3-*only* promovem a apoptose neutralizando as ações das proteínas antiapoptóticas como BCL2 e BCL-X$_L$. Quando a soma total das proteínas BH3 expressas "ultrapassa" a barreira proteica BCL2/BCLX$_L$ antiapoptótica, BAX e BAK são ativadas e formam poros na membrana mitocondrial. O citocromo c extravasa no citosol, onde se liga à APAF-1 e ativa a caspase-9. Como a caspase-8 da via extrínseca, a caspase-9 pode clivar e

ativar as caspases executoras. As caspases podem ser inibidas por uma família de proteínas chamadas de inibidores das proteínas da apoptose (IPAs). Devido ao efeito pró-apoptótico das proteínas BH3-*only*, estão sendo envidados esforços para desenvolver drogas que simulem BH3 para promover a morte das células tumorais.

Nesse cenário, é possível ilustrar os múltiplos locais nos quais a apoptose é frustrada pelas células cancerosas (Fig. 5-25). Desses candidatos, talvez *o papel mais bem estabelecido seja o de BCL2 em proteger as células tumorais contra a apoptose*. Aproximadamente 85% dos linfomas de células B do tipo folicular (Capítulo 11) são portadores de uma translocação característica t(14:18) (q32;q21). Como observado anteriormente, 14q32, o lócus cromossômico dos genes de cadeia pesada da imunoglobulina também está envolvido na patogenia do linfoma de Burkitt. A justaposição desse lócus transcricionalmente ativo com *BCL2* (localizado em 18q21) causa a superexpressão da proteína BCL2/BCL-X_L. Essa superabundância, por sua vez, aumenta o tampão (*buffer*) BCL2/BCL-X_L que protege os linfócitos contra a apoptose, permitindo que eles sobrevivam por longos períodos; há portanto um acúmulo constante de linfócitos B, resultando em linfadenopatia e infiltração da medula. Como os linfomas que superexpressam BCL2 surgem em grande parte pela morte celular reduzida em vez da proliferação celular explosiva, eles tendem a ser indolentes (crescimento lento), comparados aos outros linfomas. Em alguns casos, os níveis reduzidos de CD95 podem tornar as células tumorais menos suscetíveis à apoptose pelo ligante Fas (FasL). Alguns tumores têm altos níveis de FLIP, uma proteína capaz de se ligar ao complexo de sinalização indutor de morte e impedir a ativação de caspase-8.

Como mencionado anteriormente, *TP53 é um importante gene apoptótico que induz apoptose nas células que são incapazes de reparar o dano do DNA*. Da mesma forma, a ação irrestrita dos genes promotores do crescimento, como *MYC*, também leva à apoptose. Assim, as duas principais vias oncogênicas — incapacidade de reparar o dano ao DNA e ativação inadequada dos oncogenes — convergem no maquinário apoptótico, que, por causar morte celular, age como importante barreira à carcinogênese.

Autofagia

Como é descrito no Capítulo 1, a autofagia é um processo catabólico-chave que ajuda a equilibrar a síntese, a degradação e a reciclagem dos produtos celulares. Durante a autofagia, organelas celulares, como os ribossomos e as mitocôndrias, são sequestradas do resto da célula por uma membrana (autofagossomo) e então se fundem a um lisossomo, onde são degradadas e utilizadas para geração de energia celular. O mesmo processo pode sinalizar para as células morrerem, se elas não puderem ser resgatadas pela reciclagem das organelas. É um processo fortemente regulado, cujo papel é importante na função celular normal, e pode ajudar as células famintas a derivarem os nutrientes dos processos celulares não utilizados para os processos vitais. A autofagia, como a apoptose, possui um maquinário regulador e efetor. Os componentes efetores consistem em proteínas que levam à formação de autofagossomos e dirigem seus conteúdos para os lisossomos. Não surpreende que os componentes reguladores da autofagia se sobreponham a muitos dos componentes sinalizadores que regulam a apoptose. Por exemplo, uma proteína, Beclin-1, necessária para a autofagia, pertence ao domínio de BH3 contendo proteínas que regulam a apoptose. Quando as células percebem o estresse interno (p. ex., dano ao DNA), podem sofrer apoptose ou autofagia induzida por Beclin-1. Assim, a autofagia, por analogia com a apoptose, parece impedir o crescimento das células tumorais. Mas, na fase tardia do crescimento tumoral, a autofagia pode ser útil para os tumores. Os metabólitos gerados por autofagia podem suprir blocos de construção cruciais para o crescimento e a sobrevivência nos ambientes pobres em nutrientes habitados pelas células tumorais. De fato, a autofagia pode promover a sobrevivência do tumor em climas hostis ou durante a terapia. Portanto, a autofagia pode agir como um "amigo" ou um "inimigo", dependendo dos outros fatores internos e externos.

RESUMO

Evasão da Apoptose

- A apoptose pode ser iniciada por vias extrínsecas ou intrínsecas.
- Ambas as vias resultam na ativação de uma cascata proteolítica de caspases que destroem a célula.
- A permeabilização da membrana externa mitocondrial é regulada pelo equilíbrio entre moléculas pró-apoptóticas (p. ex., BAX, BAK) e antiapoptóticas (BCL2, BCL-X_L). As moléculas BH3-*only* ativam a apoptose inclinando a balança em favor das moléculas pró-apoptóticas.
- Em 85% dos linfomas de células B, o gene *BCL2* antiapoptótico é ativado pela translocação t(14;18).
- O estresse também pode induzir as células a consumirem seus componentes em um processo chamado autofagia. As células cancerosas podem acumular mutações para evitar a autofagia ou corromper o processo para fornecer partes para o crescimento continuado.

Potencial Replicativo Ilimitado

Como se discutiu anteriormente no contexto do envelhecimento celular (Capítulo 1), a maior parte das células humanas normais tem capacidade de 60-70 duplicações. Em seguida, as células perdem a capacidade de se dividir e entram em senescência. Esse fenômeno é atribuído ao encurtamento progressivo dos *telômeros* nas extremidades dos cromossomos. As consequências desse encurtamento, quando pronunciado, são drásticas:

- Os telômeros curtos parecem ser reconhecidos pelo maquinário de reparo do DNA como rupturas na dupla fita do DNA, levando à interrupção do ciclo celular e à senescência, mediadas por *TP53* e *RB*. Nas células nas quais os pontos de controle estão desabilitados por mutações, a via não homóloga que une as extremidades é ativada numa tentativa que é um último recurso para salvar a célula, unindo as pontas encurtadas de dois cromossomos.
- Esse sistema de reparo ativado de maneira inadequada resulta em cromossomos dicêntricos que são postos de lado na anáfase, resultando em novas quebras na dupla fita do DNA. A resultante instabilidade genômica decorrente de repetidos ciclos de ponte-fusão-quebra eventualmente produz uma catástrofe mitótica, caracterizada por apoptose maciça.

Conclui-se que, para os tumores crescerem indefinidamente, como geralmente o fazem, não é suficiente a perda de restrições ao crescimento. As células tumorais também devem desenvolver maneiras de evitar tanto a senescência celular como a catástrofe mitótica

(Fig. 5-26). Se, durante a crise, uma célula conseguir reativar a telomerase, cessam os ciclos de ponte-fusão-quebra, e a célula é capaz de evitar a morte. Entretanto, durante esse período de instabilidade genômica que precede a ativação da telomerase, podem se acumular numerosas mutações, auxiliando a célula a marchar em direção à malignidade. A telomerase, ativa em células-tronco normais, geralmente está ausente ou presente em níveis muito baixos na maioria das células somáticas. Em contrapartida, a manutenção da telomerase é observada praticamente em todos os tipos de cânceres. Em 85-95% dos cânceres, isso se deve à regulação crescente da enzima telomerase. Alguns tumores usam outros mecanismos, denominados alongamento alternativo dos telômeros, que provavelmente dependem da recombinação do DNA.

De interesse é que, em um estudo sobre a progressão do adenoma colônico para adenocarcinoma colônico, as lesões iniciais tinham alto grau de instabilidade genômica com baixa expressão da telomerase, enquanto as lesões malignas tinham cariótipos complexos com altos níveis de atividade da telomerase, compatível com um modelo de tumorigênese no câncer humano. Assim, parece que, nesse modelo, a proliferação não regulada em tumores incipientes leva ao encurtamento do telômero, seguido por instabilidade cromossômica e acúmulo de mutações. Se a telomerase for então reativada nessas células, os telômeros se estendem e essas mutações se tornam fixas, contribuindo para o crescimento tumoral. Vários outros mecanismos de instabilidade genômica são discutidos adiante.

RESUMO

Potencial Replicativo Ilimitado

- Em células normais, nas quais a expressão da telomerase está ausente, os telômeros encurtados, gerados por divisão celular, eventualmente ativam os pontos de controle do ciclo celular, levando à senescência e impondo um limite ao número de divisões que uma célula pode sofrer.
- Em células cujos pontos de controle estão desabilitados, as vias de reparo do DNA são ativadas inadequadamente pelos telômeros encurtados, levando a maciça instabilidade cromossômica e a crise mitótica.
- As células tumorais reativam telômeros, protelando a catástrofe mitótica e alcançando a imortalidade.

Desenvolvimento de Angiogênese Sustentada

Mesmo com as vantagens do crescimento, como se descreveu anteriormente, o diâmetro dos tumores não pode aumentar além de 1-2 mm, a não ser que estejam vascularizados. Como os tecidos normais, os tumores necessitam de entrega de oxigênio e nutrientes, bem como da remoção de produtos residuais; a zona de 1-2 mm presumivelmente representa a distância máxima

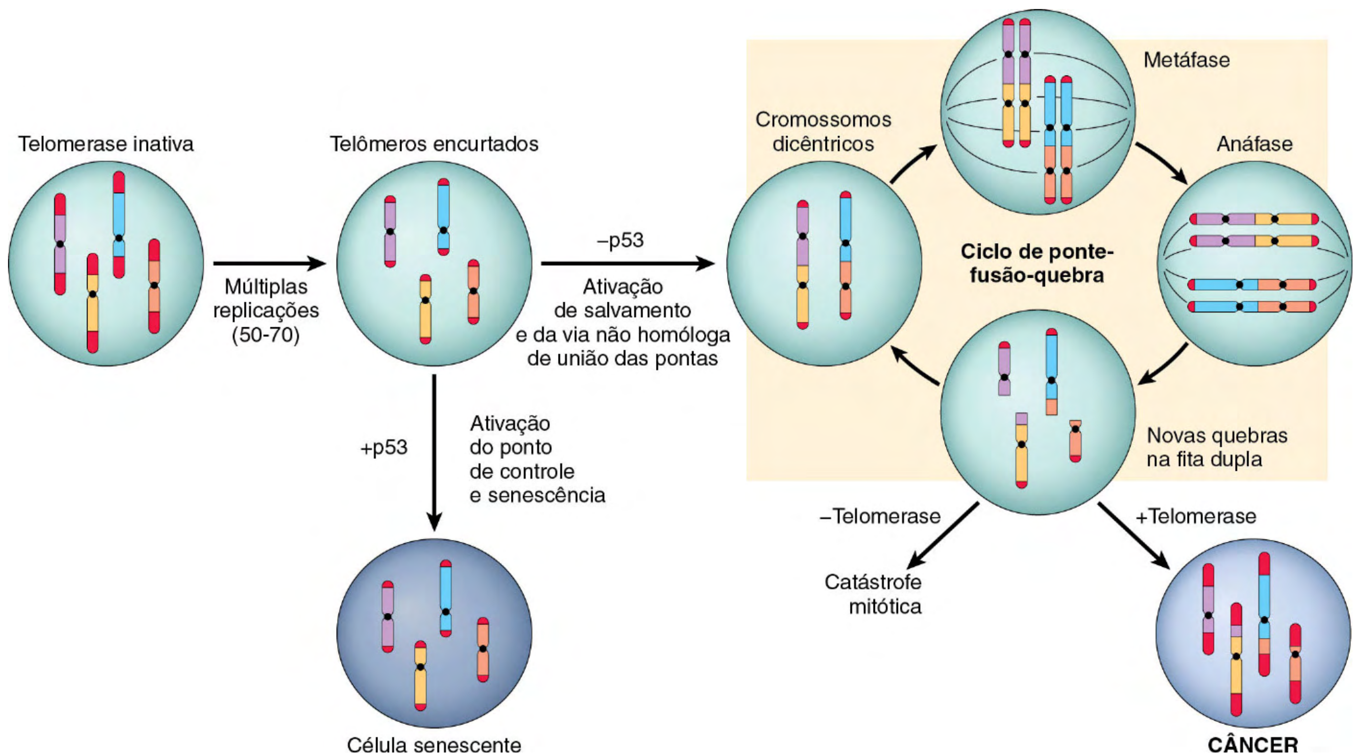


Figura 5-26 Sequência de eventos no desenvolvimento de potencial replicativo ilimitado. A replicação de células somáticas, as quais não expressam telomerase, leva a telômeros encurtados. Na presença de pontos de controle competentes, as células sofrem interrupção e entram em senescência não replicativa. Na ausência de pontos de controle, as vias de reparo do DNA são inadequadamente ativadas, levando à formação de cromossomos dicêntricos. Na mitose, os cromossomos dicêntricos são empurrados para o lado, gerando quebras aleatórias na dupla fita, que então ativa as vias de reparo do DNA, levando à associação aleatória das pontas da dupla fita e à formação, novamente, de cromossomos dicêntricos. As células sofrem numerosas rodadas desse ciclo de ponte-fusão-quebra, que gera maciça instabilidade cromossômica e numerosas mutações. Se as células falharem em reexpressar a telomerase, eventualmente sofrerão catástrofe mitótica e morte. A reexpressão da telomerase permite que as células escapem do ciclo de ponte-fusão-quebra, promovendo assim sua sobrevivência e tumorigênese.

através da qual oxigênio, nutrientes e resíduos podem se difundir a partir dos vasos sanguíneos. As células cancerosas (e os grandes tumores benignos) podem estimular a neoangiogênese, durante a qual novos vasos brotam de capilares preexistentes ou, em alguns casos, a vasculogênese, na qual as células endoteliais são recrutadas da medula óssea. Mas a vasculatura tumoral é anormal. Os vasos são gotejantes e dilatados, com um padrão casual de conexão. A neovascularização tem efeito duplo sobre o crescimento tumoral. A perfusão supre os nutrientes e o oxigênio necessários, e as células endoteliais recém-formadas estimulam o crescimento das células tumorais adjacentes pela secreção de fatores de crescimento, como fatores de crescimento semelhantes à insulina, PDGF e fator estimulador de colônia de granulócitos-macrófagos. A angiogênese é necessária não apenas para o contínuo crescimento tumoral, mas também para o acesso à vasculatura e, portanto, à metástase. *Assim, a angiogênese é um correlato biológico necessário da neoplasia, tanto benigna como maligna*.

Como os tumores em crescimento desenvolvem suprimento sanguíneo? O paradigma emergente é que a angiogênese tumoral é controlada pelo equilíbrio entre fatores pró-angiogênicos e inibidores.

- O indutor e o inibidor prototípicos da angiogênese são o fator de crescimento endotelial (VEGF) e a trombospondina-1 (TSP-1), respectivamente. No início do seu crescimento, a maioria dos tumores humanos não induz a angiogênese. Permanecem pequenos ou *in situ* durante anos até que uma alteração angiogênica encerra esse estádio de quiescência vascular. A p53 normal induz a síntese de TSP-1.
- A base molecular da alteração angiogênica envolve maior produção de fatores angiogênicos e/ou perda de inibidores da angiogênese. Esses fatores podem ser produzidos diretamente pelas próprias células tumorais ou por células inflamatórias (p. ex., macrófagos) ou outras células estromais associadas a tumores.
- Proteases elaboradas diretamente pelas células tumorais ou provenientes de células estromais em resposta ao tumor também estão envolvidas na regulação do equilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos. Muitas proteases podem liberar FGF básico angiogênico armazenado na matriz extracelular (MEC); por outro lado, três potentes inibidores da angiogênese — angiostatina, endostatina e vasculostatina — são produzidos por clivagem proteolítica de plasminogênio, colágeno e transtiretina, respectivamente. TSP-1, por outro lado, é produzida pelos próprios fibroblastos estromais em resposta aos sinais das células tumorais.
- A alteração angiogênica é controlada por vários estímulos fisiológicos, como hipóxia. A falta relativa de oxigênio estimula a produção de uma variedade de citocinas pró-angiogênicas, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), por meio de ativação de fator 1α induzido por hipóxia (HIF-1α), um fator de transcrição sensível ao oxigênio. HIF-1α é continuamente produzido, mas em quadros normóxicos a proteína de von Hippel-Lindau (VHL) liga-se a HIF-1α, levando a ubiquitinação e destruição de HIF-1α.
- Em condições hipóxicas, como em um tumor que atingiu tamanho crítico, a falta de oxigênio impede o reconhecimento de HIF-1α por VHL e não é destruído. HIF-1α transloca-se para o núcleo e ativa a transcrição de seus genes-alvo, como VEGF. Devido a essas atividades, *VHL* age como gene supressor de tumor, e as mutações da linha germinativa do gene *VHL* estão associadas aos cânceres de células renais hereditários, feocromocitomas, hemangiomas do sistema nervoso central, angiomas retinianos e cistos renais (*síndrome de VHL*).
- VEGF também aumenta a expressão dos ligantes que ativam a via de sinalização de Notch, que regula a ramificação e a densidade dos novos vasos. Em vista do crucial papel da angiogênese no crescimento tumoral, há muito interesse focado na terapia antiangiogênese. De fato, o anticorpo anti-VEGF agora está aprovado para o tratamento de vários tipos de cânceres.

RESUMO

Desenvolvimento da Angiogênese

- A vascularização dos tumores é essencial para o seu crescimento e é controlada pelo equilíbrio entre os fatores angiogênicos e antiangiogênicos que são produzidos pelo tumor e pelas células estromais.
- A hipóxia deflagra a angiogênese pelas ações de HIF-1α na transcrição do fator pró-angiogênico VEGF. Devido à sua capacidade para degradar HIF-1α, e portanto de prevenir a angiogênese, o VHL age como supressor tumoral. A herança de mutações na linhagem germinativa de VHL causa a síndrome de VHL, caracterizada pelo desenvolvimento de uma variedade de tumores.
- Muitos outros fatores regulam a angiogênese; por exemplo, p53 induz a síntese do inibidor da angiogênese, TSP-1.

Capacidade de Invadir e Metastatizar

A disseminação de tumores é um processo complexo que envolve uma série de etapas sequencias chamadas de cascata de invasão-metástase (Fig. 5-27). Essas etapas consistem em invasão local, intravasamento nos vasos sanguíneos e vasos linfáticos, trânsito na vasculatura, saída dos vasos, formação de micrometástases e crescimento de micrometástases em tumores macroscópicos. Previsivelmente, essa sequência de etapas pode ser interrompida em qualquer estádio, por fatores relacionados ao hospedeiro ou ao tumor. Para fins de discussão, a cascata metastática pode ser subdividida em duas fases: (1) invasão da MEC e (2) disseminação vascular e realojamento das células tumorais.

Invasão da Matriz Extracelular (MEC)

Como é bem reconhecido, os tecidos humanos são organizados em uma série de compartimentos separados por dois tipos de MEC: membrana basal e tecido conectivo intersticial (Capítulo 2). Embora organizado de maneira diferente, cada tipo de MEC é composto por colágenos, glicoproteínas e proteoglicanos. As células tumorais devem interagir com a MEC em vários estádios na cascata metastática (Fig. 5-27). Um carcinoma deve primeiramente romper a membrana basal, depois atravessar o tecido conjuntivo intersticial e finalmente ganhar acesso à circulação penetrando a membrana basal vascular. Esse ciclo se repete quando êmbolos das células tumorais extravasam em um local distante. Portanto, para metastatizar-se, uma célula tumoral deve atravessar várias membranas basais diferentes, assim como negociar seu trajeto por, pelo menos, duas matrizes intersticiais. A invasão da MEC é um processo ativo que requer quatro etapas (Fig. 5-28):

- A primeira etapa na cascata metastática é o *afrouxamento* das células tumorais. Como mencionado anteriormente, as

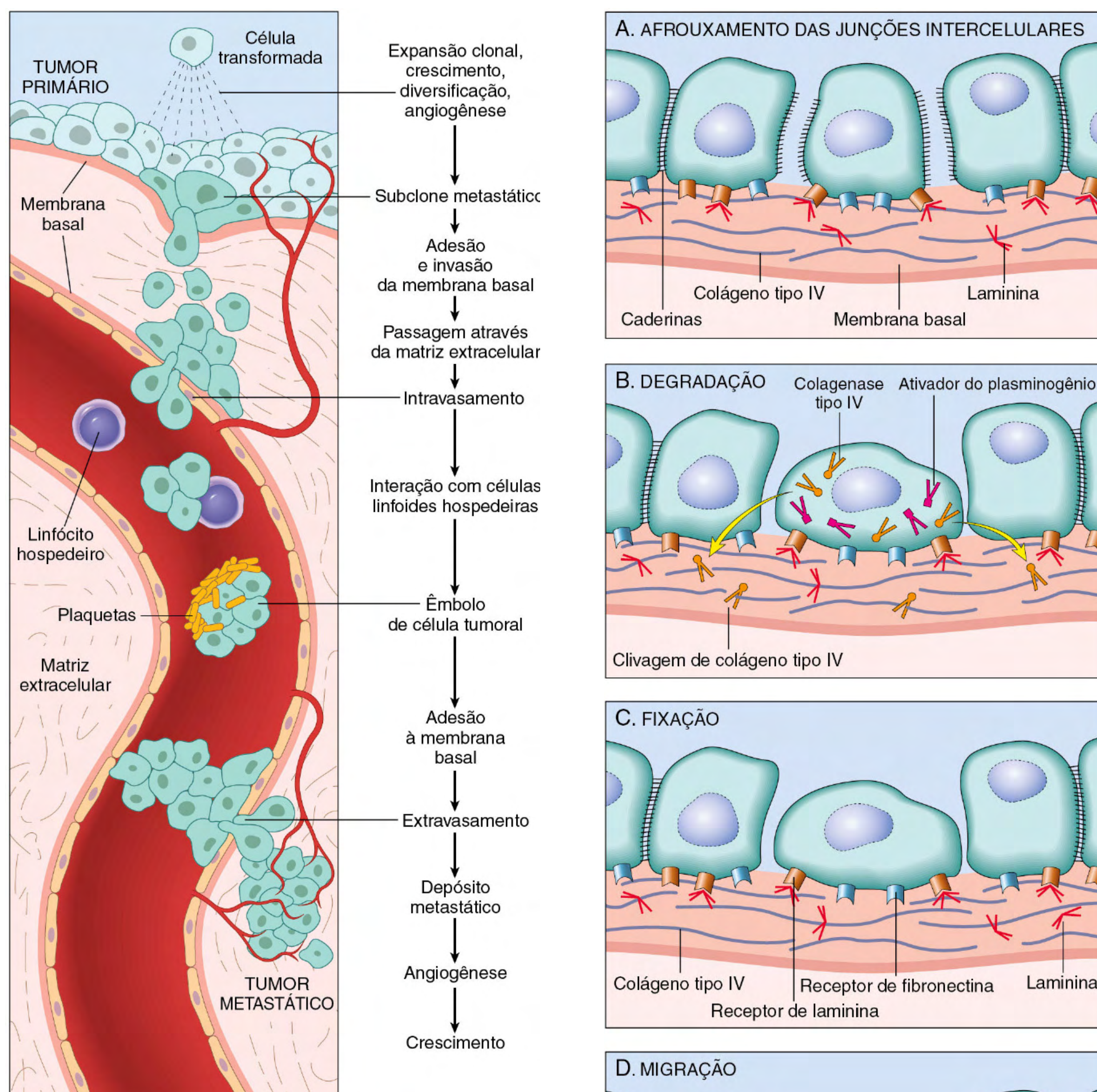


Figura 5-27 Cascata metastática: as etapas sequenciais envolvidas na disseminação hematogênica de um tumor.

Figura 5-28 A-D, Sequência de eventos na invasão das membranas basais epiteliais pelas células tumorais. As células tumorais descolam-se umas das outras devido à reduzida adesividade, depois secretam enzimas proteolíticas, degradando a membrana basal. Há ligação a sítios de ligação gerados proteoliticamente e segue-se a migração das células tumorais.

E-caderinas agem como colas intercelulares, e suas porções citoplasmáticas ligam-se à β-catenina (Fig. 5-24). Moléculas adjacentes de E-caderina mantêm as células juntas; além disso, como discutido anteriormente, a E-caderina pode transmitir sinais anticrescimento pelo sequestro de β-catenina. *A função da E-caderina se perde em quase todos os cânceres epiteliais, seja por inativação mutacional de genes da E-caderina, seja pela ativação dos genes da β-catenina ou pela expressão inadequada dos fatores de transcrição SNAIL e TWIST, que suprimem a expressão de E-caderina*.

- A segunda etapa na invasão é a *degradação local da membrana basal e do tecido conjuntivo intersticial*. As células tumorais podem secretar enzimas proteolíticas por si mesmas ou induzir as células estromais (p. ex., fibroblastos e células inflamatórias) a elaborar proteases. Múltiplas famílias diferentes de proteases, como a matriz de, catepsina D metaloproteinases (MMPs) e o ativador do plasminogênio uroquinase, estão implicadas na invasão das células tumorais. As MMPs regulam a invasão não apenas por remodelamento de componentes insolúveis da membrana basal e matriz intersticial, mas também pela liberação dos fatores de crescimento sequestrados da MEC. De fato, os produtos de clivagem de colágeno e proteoglicanos também têm efeitos quimiotáticos, angiogênicos e promotores do crescimento. Por exemplo, MMP-9 é uma gelatinase que cliva o colágeno tipo IV das membranas basal epitelial e vascular, além de estimular a liberação de VEGF dos *pools* sequestrados da MEC. Os tumores benignos de mama, cólon e estômago mostram pouca atividade da colagenase tipo IV, enquanto suas contrapartes malignas suprexpressam essa enzima. Concomitantemente, os níveis de inibidores de metaloproteinases estão reduzidos, de modo que a balança se inclina muito para a degradação tecidual. De fato, refere-se à superexpressão de MMPs e de outras proteases em muitos tumores.
- A terceira etapa envolve *alterações na fixação das células tumorais às proteínas da MEC*. As células epiteliais normais têm receptores, como as integrinas, para laminina e colágenos da membrana que são polarizados em sua superfície basal; esses receptores ajudam a manter as células em um estado diferenciado em repouso. A perda de adesão nas células normais leva à indução da apoptose, enquanto não surpreende que células tumorais sejam resistentes a essa forma de morte celular. Além disso, a própria matriz é modificada de maneira a promover invasão e metástase. Por exemplo, a clivagem das proteínas da membrana basal, colágeno IV e laminina, por MMP-2 ou MMP-9, gera novos sítios que se ligam aos receptores nas células tumorais e estimulam a migração.
- A *locomoção* é a etapa final da invasão, propelindo as células tumorais através das membranas basais degradadas e zonas de proteólise da matriz. A migração é um processo complexo de múltiplas etapas, envolvendo muitas famílias de receptores e proteínas sinalizadoras que eventualmente invadem o citoesqueleto de actina. Esse movimento parece ser potencializado e direcionado por citocinas derivadas das células, como os fatores de motilidade autócrina. Além disso, os produtos de clivagem dos componentes da matriz (p. ex., colágeno, laminina) e alguns fatores de crescimento (p. ex., fatores de crescimento semelhantes à insulina I e II) têm atividade quimiotática para células tumorais. As células estromais também produzem efetores parácrinos da motilidade celular, como o fator de crescimento do hepatócito/fator de dispersão (HGF/SCF), que se liga aos receptores nas células tumorais. As concentrações de HGF/SCF estão elevadas nas margens avançadas do glioblastoma multiforme, um tumor cerebral altamente invasivo, apoiando o seu papel na motilidade.

Mais recentemente, tornou-se claro que as células estromais que circundam as células tumorais não apresentam simplesmente uma barreira estática para as células tumorais atravessar, mas constituem um ambiente variável, e as células estromais podem promover ou prevenir a tumorigênese. As células estromais que interagem com os tumores incluem as células imunes inatas e adaptativas (discutidas posteriormente), assim como os fibroblastos. Uma variedade de estudos demostrou que fibroblastos associados a tumor mostram expressão alterada dos genes codificadores das moléculas de MEC, proteases, inibidores da protease e vários fatores de crescimento. Assim, as células tumorais vivem em um meio complexo e sempre modificado, composto por MEC, fatores de crescimento, fibroblastos e células imunes, com significativa comunicação entre todos os componentes. Os tumores mais bem-sucedidos podem ser aqueles capazes de cooptar e adaptar esse ambiente aos seus próprios fins nefastos.

Disseminação Vascular e Realojamento de Células Tumorais

Quando em circulação, as células tumorais são vulneráveis à destruição pelas células imunes do hospedeiro (discutidas posteriormente). Na circulação sanguínea, algumas células tumorais formam êmbolos por agregação e adesão aos leucócitos circulantes, particularmente plaquetas; a agregação das células tumorais proporciona, portanto, alguma proteção contra as células efetoras antitumorais do hospedeiro. A maior parte das células tumorais, porém, circula como células únicas. O extravasamento das células tumorais ou de êmbolos tumorais envolve a adesão ao endotélio vascular, seguida pela saída através da membrana basal dentro do parênquima do órgão por meio de mecanismos semelhantes àqueles envolvidos na invasão.

O local de extravasamento e a distribuição das metástases no órgão geralmente podem ser previstos pela localização do tumor primário e sua drenagem vascular ou linfática. Muitos tumores metastatizam-se para o órgão que apresenta o primeiro leito capilar que encontram após entrar na circulação. *Em muitos casos, porém, as vias naturais de drenagem não explicam a distribuição das metástases*. Como se ressaltou anteriormente, alguns tumores (p. ex., cânceres de pulmão) tendem a envolver as suprarrenais com muita frequência, mas quase nunca se disseminam para o músculo esquelético. Tal tropismo do órgão pode se relacionar aos seguintes mecanismos:

- A expressão das moléculas de adesão pelas células tumorais, cujos ligantes se expressam de preferência no endotélio dos órgãos-alvo.
- A expressão de quimiocinas e seus receptores. Como é discutido no Capítulo 2, as quimiocinas participam do movimento direcionado (quimiotaxia) dos leucócitos, e parece que as células cancerosas usam truques semelhantes no realojamento em tecidos específicos. As células do câncer de mama humano expressam alto nível dos receptores de quimiocina *CXCR4* e *CCR7*. Os ligantes para esses receptores (isto é, quimiocinas CXCL12 e CCL21) estão altamente expressos apenas naqueles órgãos para os quais as células do câncer de mama se metastatizaram. Com base nessa observação, especula-se que o bloqueio dos receptores da quimiocina pode limitar as metástases.
- Depois que alcançam um alvo, as células tumorais devem ser capazes de colonizar o local. Os fatores que regulam a colonização não são completamente conhecidos. Entretanto,

sabe-se que, após extravasamento, as células tumorais são dependentes de um estroma receptivo para crescimento. Portanto, em alguns casos, o tecido-alvo pode ser um ambiente não permissivo — região desfavorável, por assim dizer, ao crescimento de semeaduras tumorais. Por exemplo, embora bem vascularizados, os músculos esqueléticos raramente são o local de metástases.

Apesar da "habilidade" de escapar de seus locais de origem, as células tumorais são bastante ineficientes em colonizar órgãos distantes. Milhões de células tumorais são descartadas diariamente, mesmo as dos pequenos tumores. Essas células podem ser detectadas na circulação sanguínea e em pequenos focos na medula óssea, até em pacientes nos quais nunca se desenvolvem lesões metastáticas macroscópicas. De fato, o conceito de dormência, que se refere à sobrevivência prolongada das micrometástases sem progressão, é bem descrito no melanoma e nos cânceres de mama e de próstata.

Embora os mecanismos moleculares de colonização estejam apenas começando a ser revelados em modelos camundongos, um tema consistente parece ser o de que esses tumores secretam citocinas, fatores de crescimento e proteases que agem sobre as células estromais residentes, os quais por sua vez tornam o local metastático habitável para a célula cancerosa. Com a melhor compreensão molecular dos mecanismos de metástase, a capacidade do clínico para visá-las terapeuticamente será bem maior. Apesar das considerações precedentes, a localização precisa das metástases não pode ser prevista em qualquer forma de câncer. Evidentemente, muitos tumores não leram os capítulos relevantes dos livros-texto de patologia!

Genética Molecular da Metástase

Uma teoria há muito sustentada sugere que, à medida que os tumores crescem, células individuais acumulam mutações aleatoriamente, criando subclones com distintas combinações de mutações. De acordo com essa hipótese, somente uma pequena subpopulação de células tumorais contém todas as mutações necessárias para a metástase. Experimentos recentes, porém, nos quais foi realizado o perfil do gene para tumores primários e para os depósitos metastáticos, desafiam essa hipótese. Por exemplo, um subgrupo de cânceres de mama tem a assinatura de expressão genética semelhante à encontrada nas metástases, embora não esteja aparente a evidência clínica de metástase. Nesses tumores, a maioria das células, se não todas, aparentemente adquire já de início a predileção pela disseminação metastática, durante a carcinogênese primária. A metástase, de acordo com essa visão, não é dependente da geração estocástica dos subclones metastáticos durante a progressão tumoral, mas uma propriedade intrínseca do tumor desenvolvida durante a carcinogênese. Note-se, porém, que as análises de expressão genética como essas que acabamos de descrever não detectariam um pequeno subgrupo de subclones metastáticos dentro de um grande tumor. Talvez ambos os mecanismos sejam funcionais, adquirindo os tumores agressivos um padrão de expressão genética permissivo de metástase no início da tumorigênese, o qual requer algumas mutações aleatórias adicionais para completar o fenótipo metastático.

Uma questão em aberto na biologia do câncer é se há genes cuja contribuição principal ou única para a tumorigênese seja controlar metástases. Essa questão vai além do interesse acadêmico porque, se as formas alteradas de certos genes promoverem ou suprimirem o fenótipo metastático, sua detecção em um tumor primário terão implicações tanto prognósticas como terapêuticas. Entre os candidatos a tais oncogenes metastáticos estão os codificadores de SNAIL e TWIST, fatores de transcrição cuja função primária é promover a transição epitelial para mesenquimal (TEM). Em TEM, as células do carcinoma fazem a regulação decrescente de certos marcadores epiteliais (p. ex., E-caderina) e a regulação crescente de certos marcadores mesenquimais (p. ex., vimentina, actina da musculatura lisa). Essas alterações moleculares são acompanhadas por alterações fenotípicas, como a alteração morfológica da célula epitelioide poligonal para uma forma mesenquimal fusiforme, juntamente com a maior produção de enzimas proteolíticas que promovem a migração e a invasão. Acredita-se que essas alterações favoreçam o desenvolvimento de um fenótipo que é essencial para a metástase. A perda de expressão de E-caderina parece ser um evento-chave em TEM, enquanto SNAIL e TWIST são os repressores transcricionais que promovem a TEM por meio de regulação decrescente da expressão de E-caderina. Não está claro como a expressão desses fatores de transcrição reguladores importantes é estimulada nos tumores; porém, os modelos experimentais sugerem que as interações das células tumorais com as células estromais são um estímulo-chave para essa alteração. Assim, a aquisição de um fenótipo metastático pode não exigir uma série de mutações, mas pode ser uma propriedade emergente surgida das interações das células tumorais e o estroma.

RESUMO

Invasão e Metástase

- A capacidade de invadir tecidos, uma característica da malignidade, ocorre em quatro etapas: afrouxamento dos contatos célula-célula, degradação da MEC, fixação aos novos componentes da MEC e migração das células tumorais.
- Os contatos célula-célula se perdem por inativação de E-caderina por meio de várias vias.
- A degradação da membrana basal e da matriz intersticial é mediada por enzimas proteolíticas secretadas por células tumorais e células estromais, como MMPs e catepsinas.
- As enzimas proteolíticas também liberam fatores de crescimento sequestrados da MEC e geram fragmentos quimiotáticos e angiogênicos decorrentes da clivagem das glicoproteínas da MEC.
- O local metastático de muitos tumores pode ser previsto pela localização do tumor primário. Muitos tumores param no primeiro leito capilar que encontram (pulmão e fígado, com mais frequência).
- Alguns tumores mostram tropismo de órgão, provavelmente pela ativação da adesão ou por meio de receptores de quimiocina cujos ligantes são expressos por células endoteliais no local metastático.

Reprogramação do Metabolismo de Energia

A reprogramação do metabolismo de energia é tão comum aos tumores que é considerada agora uma característica do câncer. Mesmo na presença de oxigênio abundante, as células cancerosas desviam seu metabolismo de glicose das mitocôndrias famintas de oxigênio, mas eficientes, para a glicólise. Esse fenômeno, chamado de efeito de Warburg e também conhecido

como glicólise aeróbica, é reconhecido há muitos anos (de fato, Otto Warburg recebeu o Prêmio Nobel pela descoberta do efeito que leva seu nome, em 1931), mas bastante negligenciado até recentemente.

A glicólise aeróbica é, sabidamente, menos eficiente que a fosforilação oxidativa mitocondrial, produzindo duas moléculas de ATP por molécula de glicose *versus* 36. No entanto, os tumores que adotam glicólise aeróbica, como o linfoma de Burkitt, são os cânceres humanos de crescimento mais rápido. De fato, na prática clínica, a "fome de glicose" de tais tumores é usada para sua visualização por tomografia por emissão de pósitrons (PET), na qual se injeta no paciente ^{18}F-fluorodesoxiglicose, um derivado não metabolizado da glicose. A maioria dos tumores é positiva na PET e os de rápido crescimento também o são marcadamente.

O importante é que, atualmente, se reconhece que as células de divisão rápida, como as do embrião, também adotam o metabolismo de Warburg, indicando que esse modo de metabolismo é favorecido quando o crescimento rápido é necessário. Como pode ser isso, uma vez que a glicólise aeróbica gera muito menos ATP por mole de glicose? Além de dobrar seu conteúdo de DNA antes da divisão, uma célula em divisão ativa (normal ou transformada) deve também dobrar todos os seus outros componentes, incluindo membranas, proteínas e organelas. Essa tarefa requer maior captação de nutrientes, particularmente glicose e aminoácidos. Estudos sobre o metabolismo intermediário sugerem que a glicose das células em rápido crescimento é a fonte primária dos carbonos que são usados para a síntese de lipídeos (necessária para a montagem da membrana), assim como outros metabólitos necessários para a síntese do ácido nucleico. Esse padrão de uso do carbono da glicose é obtido pelo desvio de piruvato para as vias biossintéticas à custa da via de fosforilação oxidativa e da geração de ATP. Assim, o metabolismo do câncer também pode ser visto de uma perspectiva darwiniana; as células tumorais que se adaptam a esse metabolismo alterado são capazes de se dividir mais rapidamente e ultrapassam as células tumorais competidoras que não se adaptam.

Uma vez que a glicólise aeróbica continua nos tumores em face de oxigênio adequado, conclui-se que as alterações que promovem o desvio no metabolismo devem ter se conectado na célula tumoral. Está se tornando claro atualmente que os oncogenes e os supressores tumorais que favorecem o crescimento tumoral, como TP53, PTEN e Akt (um intermediário na sinalização de RAS), estimulam a captação de glicose, afetando as proteínas transportadoras de glicose e favorecendo a glicólise aeróbica. De fato, o efeito de Warburg parece ser central o suficiente ao fenótipo do câncer, e estão sendo desenvolvidas drogas que terão essa via como alvo da terapia.

Evasão do Sistema Imune

Como mencionado no início, a capacidade que os tumores têm para se evadir à destruição por parte do sistema imune (como a reprogramação do metabolismo de energia) é considerada agora uma característica do câncer. A maioria dos tumores surge em hospedeiros imunocompetentes; consequentemente, uma provável estratégia para o sucesso é enganar o sistema imune, de modo que o tumor não seja identificado ou eliminado, ainda que o corpo do indivíduo afetado tenha um exército de células bastante capazes de frustrar uma infecção microbiana ou rejeitar um transplante de órgão alogênico. A discussão dessa característica é transferida para uma seção adiante, por ser mais bem compreendida no contexto da natureza dos antígenos tumorais e de como eles podem ser reconhecidos.

Instabilidade Genômica como Possibilitadora da Malignidade

A seção precedente identificou oito características definidoras de malignidade e as alterações genéticas responsáveis pelos atributos fenotípicos das células cancerosas. Como surgem essas mutações? Embora os seres humanos sejam inundados por agentes ambientais que são mutagênicos (p. ex., substâncias químicas, radiação, luz solar), os cânceres são os resultados relativamente raros desses encontros. Essa situação resulta da capacidade das células normais em reparar o dano ao DNA. A importância do reparo do DNA em manter a integridade do genoma é ressaltada por várias desordens herdadas, nas quais os genes codificadores das proteínas envolvidas no reparo do DNA são defeituosos. *Indivíduos nascidos com tais defeitos hereditários em proteínas de reparo do DNA estão em risco bem maior de desenvolvimento de câncer.* É típica a ocorrência de instabilidade genômica quando ambas as cópias do gene se perdem; entretanto, um estudo recente sugeriu que pelo menos um subgrupo desses genes pode promover o câncer de maneira haploinsuficiente. Os defeitos nos três tipos dos sistemas de reparo do DNA — reparo de divergência, reparo de excisão de nucleotídeo e reparo de recombinação — são apresentados em seguida. Embora essas discussões foquem as síndromes herdadas, um valioso ponto de ênfase é que os cânceres esporádicos muitas vezes também sofrem mutações nesses genes, que por sua vez permitem o acúmulo de mutações em outros genes cuja disfunção contribui para as características do câncer.

Síndrome de Câncer de Cólon Hereditário sem Polipose

O papel dos genes de reparo do DNA na predisposição ao câncer é drasticamente ilustrado pela síndrome do carcinoma de cólon hereditário sem polipose (HNPCC). Essa desordem, caracterizada por carcinomas do cólon familiares que afetam predominantemente o ceco e o cólon proximal (Capítulo 14), resulta de defeitos nos genes envolvidos no reparo de divergência do DNA. Quando uma fita de DNA está sendo reparada, esses genes agem como "corretores ortográficos". Por exemplo, se ocorrer o pareamento errôneo de G com T, em vez do A normal com T, os genes de reparo de divergência corrigem o defeito. Sem esses "revisores", os erros se acumulam a uma velocidade maior, o chamado fenótipo mutador. As mutações em pelo menos quatro genes de reparo de divergência foram encontradas como base da HNPCC (Capítulo 14). Cada indivíduo afetado herda uma cópia defeituosa de um dos vários genes de reparo de divergência do DNA e adquire a segunda mutação (*hit*) nas células epiteliais colônicas. Portanto, os genes de reparo do DNA afetam o crescimento celular apenas indiretamente — permitindo as mutações em outros genes durante o processo de divisão celular normal. Um achado característico no genoma de pacientes com defeitos de reparo de divergência é a instabilidade microssatélite (IMS). Os microssatélites são repetições sequenciais de 1-6 nucleotídeos encontrados no genoma. Em indivíduos normais, a extensão desses microssatélites permanece constante. Em contrapartida, em pacientes com HNPCC, esses satélites são instáveis e sua extensão aumenta ou diminui. Embora a HNPCC seja responsável por somente 2-4% de todos os cânceres colônicos, a IMS pode ser detectada em cerca de 15% dos cânceres esporádicos. Os genes reguladores do crescimento

que sofrem mutação em HNPCC incluem os codificadores do receptor TGF-β tipo II, BAX e outros oncogenes e genes supressores de tumor.

Xeroderma Pigmentoso

Os pacientes com outra desordem herdada, o xeroderma pigmentoso, estão em maior risco de desenvolvimento de cânceres da pele exposta ao sol. A base para essa desordem é o reparo do DNA defeituoso. Os raios ultravioleta (UV) da luz solar causam ligação cruzada de resíduos de pirimidina, prevenindo a replicação do DNA normal. Esse dano ao DNA é reparado pelo sistema de reparo da excisão de nucleotídeo. Várias proteínas estão envolvidas no reparo de excisão de nucleotídeo, e a perda herdada de qualquer um deles pode dar origem ao xeroderma pigmentoso.

Doenças com Defeitos no Reparo de DNA por Recombinação Homóloga

Um grupo de desordens autossômicas recessivas, que compreende síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia e anemia de Fanconi, caracteriza-se por hipersensibilidade a outros agentes danificadores do DNA, como a radiação ionizante (na síndrome de Bloom e ataxia-telangiectasia) ou a agentes de ligação cruzada do DNA, como a mostarda nitrogenada (na anemia de Fanconi). Seu fenótipo é complexo e inclui, além da predisposição ao câncer, características como sintomas neurais (na ataxia-telangiectasia), anemia (na anemia de Fanconi) e defeitos do desenvolvimento (na síndrome de Bloom). O gene mutado na ataxia-telangiectasia é o ATM, que codifica uma proteína quinase que é importante no reconhecimento do dano ao DNA causado por radiação ionizante e por iniciar a ativação de p53.

A evidência do papel do gene de reparo do DNA na origem do câncer também vem do estudo do câncer de mama hereditário. As mutações em dois genes, *BRCA1* e *BRCA2*, respondem por 50% dos casos de câncer de mama familiar. Além do câncer de mama, mulheres com mutações de *BRCA1* têm risco substancialmente maior de cânceres ovarianos epiteliais, e os homens têm risco ligeiramente maior de câncer de próstata. Igualmente, mutações no gene *BRCA2* aumentam o risco de câncer de mama, tanto em homens como em mulheres, assim como os cânceres de ovário, próstata, pâncreas, ductos biliares, estômago, melanócitos e linfócitos B. Embora as funções desses genes não estejam totalmente elucidadas, as células que não têm esses genes desenvolvem quebras cromossômicas e grave aneuploidia. De fato, ambos os genes parecem funcionar, pelo menos em parte, na recombinação homóloga da via de reparo do DNA. Por exemplo, BRCA1 forma um complexo com outras proteínas na via de recombinação homóloga e também é ligada à via de ATM quinase. *BRCA2* foi identificado como um dos vários genes mutados na anemia de Fanconi, e a proteína BRCA2 demonstrou ligar-se à RAD51, uma proteína necessária para a recombinação homóloga. Semelhante a outros genes supressores de tumor, as cópias de *BRCA1* e *BRCA2* devem ser inativadas para que o câncer se desenvolva. Embora a ligação de *BRCA1* e *BRCA2* aos cânceres de mama familiares seja estabelecida, raramente esses genes são inativados em casos esporádicos de câncer de mama. Nesse sentido, *BRCA1* e *BRCA2* são diferentes de outros genes supressores de tumor, como *APC* e *TP53*, que são inativados tanto em cânceres familiares como em esporádicos.

Cânceres Resultantes de Mutações Induzidas por Instabilidade Genômica Regulada: Neoplasias Linfoides

Um tipo especial de dano ao DNA tem papel central na patogenia de tumores de linfócitos B e T. Como descrito anteriormente, a imunidade adaptativa vale-se da capacidade das células B e T para diversificar seus genes receptores de antígeno. Inicialmente, as células B e T expressam um par de produtos genéticos, RAG1 e RAG2, que transportam a recombinação de segmento V(D)J, permitindo a montagem dos genes do receptor de antígeno funcional. Além disso, após encontrar o antígeno, as células B maduras expressam uma enzima especializada chamada citosina desaminase induzida por ativação (AID), que catalisa tanto a recombinação que altera a classe de gene da imunoglobulina como a hipermutação somática. Erros durante a montagem do gene receptor de antígeno e diversificação são responsáveis por muitas das mutações que causam neoplasias linfoides, descritas em detalhes no Capítulo 11.

RESUMO

Instabilidade Genômica como Possibilitadora de Malignidade

- Pessoas com mutações herdadas em genes envolvidos no sistema de reparo do DNA estão em risco muito maior de desenvolvimento de câncer.
- Os pacientes com síndrome HNPCC têm defeitos no sistema de reparo de divergência, levando ao desenvolvimento de carcinomas do cólon. Os genomas desses pacientes mostram IMS, caracterizada por alterações na extensão de curtas sequências que se repetem sucessivamente em todo o genoma.
- Os pacientes com xeroderma pigmentoso têm um defeito na via de reparo de excisão de nucleotídeo e estão em risco maior de desenvolvimento de cânceres de pele exposta à luz UV, devido à sua incapacidade de reparar os dímeros de pirimidina.
- Síndromes que envolvem defeitos no sistema de reparo do DNA de recombinação homóloga constituem um grupo de desordens — síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia e anemia de Fanconi — que se caracterizam por hipersensibilidade aos agentes danificadores de DNA, como radiação ionizante. *BRCA1* e *BRCA2*, que sofrem mutação nos cânceres de mama familiares, estão envolvidos no reparo do DNA.
- Mutações incorridas em células linfoides que expressam produtos genéticos que induzem instabilidade genômica (RAG1, RAG2, AID) são causas importantes de neoplasias linfoides.

Inflamação Promotora de Tumor como Possibilitadora de Malignidade

O acúmulo de evidências sugere que a inflamação, muitas vezes considerada uma resposta protetora contra tumores, pode paradoxalmente também permitir a malignidade. Isso ocorre em duas situações diferentes:

- *Inflamação crônica persistente em resposta a infecções microbianas ou como parte de uma reação autoimune*. Isso é exemplificado pelo maior risco de câncer em pacientes afetados por uma variedade de doenças inflamatórias crônicas do trato gastrointestinal. Elas incluem esôfago de Barrett, colite ulcerativa, gastrite por *H. pylori*, hepatites B e C e pancreatite crônica. Como qualquer causa de lesão tecidual crônica,

há proliferação compensatória das células na tentativa de reparar o dano. Esse processo regenerativo é auxiliado e instigado por abundância de fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas e outras substâncias bioativas produzidas por células imunes ativadas coletadas no mesmo sítio. A persistente replicação e a reduzida apoptose sob essas condições põem as células em risco de adquirir mutações em um ou mais genes envolvidos na carcinogênese. Além disso, células inflamatórias, como os neutrófilos, podem contribuir para a carcinogênese por secreção de espécies reativas de oxigênio, que por sua vez pode infligir dano adicional ao DNA em células em rápida divisão.

- *Quando ocorre inflamação em resposta a tumores*. Os patologistas sabiam há tempos que muitos tumores são infiltrados por leucócitos. O grau de inflamação varia, mas praticamente cada tumor contém células dos componentes adaptativos e inatos do sistema imune. A sabedoria convencional é a de que a reação inflamatória é protetora, uma vez que representa uma tentativa do hospedeiro para destruir o tumor. De fato, ela pode ser muito bem a finalidade da reação inflamatória, mas essas células podem exercer atividade promotora de tumor por produzir fatores de crescimento e infligir dano adicional ao DNA, conforme descrito anteriormente.

Seja qual for o preciso mecanismo, o elo entre inflamação e câncer tem implicações práticas. Por exemplo, a expressão da enzima cicloxigenase 2 (COX-2) que causa a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas (Capítulo 2) é induzida por estímulos inflamatórios e é maior em cânceres de cólon e outros tumores. O uso de inibidores de COX-2 para prevenção e tratamento de câncer é uma área ativa de pesquisa.

Importantes considerações clínicas emergem dos princípios apresentados na discussão precedente sobre as características do câncer: essas características fornecem um caminho para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para o tratamento do câncer (Fig. 5-29).

Carcinogênese de Múltiplas Etapas e Progressão do Câncer

Conforme descrito anteriormente, a aquisição de várias anormalidades fundamentais é um pré-requisito para o desenvolvimento de malignidade. Conclui-se, então, que *cada câncer deve resultar do acúmulo de múltiplas mutações*. Um exemplo drástico de aquisição, a incrementos, do fenótipo maligno é documentado pelo estudo sobre o carcinoma de cólon. Acredita-se que essas lesões evoluam através de uma série de estádios morfologicamente identificáveis: hiperplasia epitelial do cólon seguida da formação de adenomas que aumentam progressivamente e acabam por sofrer transformação maligna (Capítulo 14). Os correlatos moleculares propostos dessa sequência de adenocarcinomas estão ilustrados na Figura 5-30. De acordo com esse esquema, a inativação do gene supressor de tumor *APC* ocorre primeiro, seguida pela ativação de *RAS* e, finalmente, pela perda de um gene supressor de tumor em 18q e de *TP53*. A sequência temporal precisa das mutações pode ser diferente em tumores diferentes.

ETIOLOGIA DO CÂNCER: AGENTES CARCINOGÊNICOS

O dano genético está no âmago da carcinogênese. Que agentes extrínsecos podem infligir tal dano? Três classes de agentes carcinogênicos foram identificadas: (1) substâncias químicas, (2) energia radiante e (3) agentes microbianos. Substâncias químicas e energia radiante são causas documentadas de câncer em seres humanos, e os vírus oncogênicos estão envolvidos na patogenia de tumores em vários modelos animais e em alguns tumores humanos. Na discussão a seguir, cada classe de agente é considerada separadamente; note-se, porém, que vários podem agir em concordância ou sequencialmente para produzir as múltiplas anormalidades genéticas.



Figura 5-29 Alvos terapêuticos das características do câncer.
(De Hanahan D, Weiberg RA: The hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144:646, 2011.)

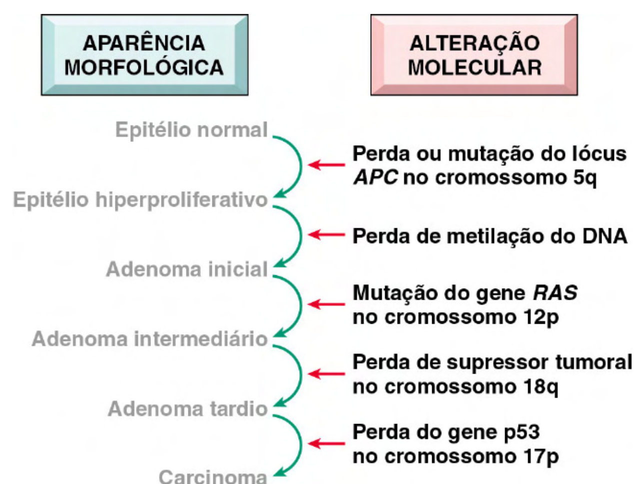


Figura 5-30 Modelo molecular para a evolução de cânceres colorretais através da sequência adenoma-carcinoma.

(Dados de estudos de Fearon ER, Vogelstein B; A genetic model of colorectal carcinogenesis. Cell 61:759, 1990.)

Tabela 5-4 Principais Carcinógenos Químicos

Carcinógenos de Ação Direta
Agentes Alquilantes
β-propiolactona Dimetil sulfato Diepoxibutano Drogas anticâncer (ciclofosfamida, clorambucil, nitrosoureia e outros)
Agentes Acilantes
1-acetil imidazol Cloreto de dimetilcarbamil
Pró-carcinógenos que Exigem Ativação Metabólica
Hidrocarbonetos Aromáticos Policíclicos e Heterocíclicos
Benzo(*a*)antraceno Benzo(*a*)pireno Dibenzo(*a,h*)antraceno 3-metilcolantreno 7,12-dimetilbenzo(*a*)antraceno
Aminas Aromáticas, Amidas, Corantes Azo
2-naftilamina (β-naftilamina) Benzidina 2-acetilaminofluoreno Dimetilaminoazobenzeno (amarelo-manteiga)
Produtos Fitoterápicos Naturais e Microbianos
Aflatoxina B_1 Griseofulvina Cicasina Safrol Nozes-de-betel
Outros
Nitrosamina e amidas Cloreto de vinil, níquel, cromo Inseticidas, fungicidas Bifenilas policloradas

Carcinógenos Químicos

Há mais de 200 anos, um cirurgião de Londres, *Sir* Percival Pott, atribuiu corretamente o câncer de pele escrotal dos limpadores de chaminés à exposição crônica à fuligem. Com base nessa observação, a Corporação de Limpadores de Chaminés Dinamarquesa resolveu que seus membros deviam se banhar diariamente. Desde essa época, nenhuma medida de saúde pública alcançou tanto no controle de uma forma de câncer. Subsequentemente, centenas de substâncias químicas mostraram-se carcinogênicas em animais.

Alguns dos principais agentes são apresentados na Tabela 5-4. Alguns poucos comentários são apresentados a seguir.

Agentes de Ação Direta

Os agentes de ação direta não requerem conversão metabólica para se tornarem carcinogênicos. Em geral são fracos, mas são importantes porque alguns são drogas da quimioterapia do câncer (p. ex., agentes alquilantes) usadas em regimes que podem curar certos tipos de câncer (p. ex., linfoma de Hodgkin). Essa situação é até mais trágica quando de início se usam esses agentes em desordens não neoplásicas, como artrite reumatoide ou granulomatose de Wegener. O risco associado de câncer induzido é baixo, mas sua existência dita o uso criterioso desses agentes.

Agentes de Ação Indireta

A designação *ação indireta* refere-se a substâncias químicas que requerem conversão metabólica para um *carcinógeno final*. Alguns dos mais potentes carcinógenos químicos indiretos são hidrocarbonetos cíclicos, presentes em combustíveis fósseis. Por exemplo, benzo[*a*]pireno e outros carcinógenos se formam na combustão em alta temperatura de tabaco no fumo de cigarro. *Esses produtos estão implicados na causalidade do câncer de pulmão em fumantes*. Os hidrocarbonetos policíclicos também podem ser produzidos em gorduras animais durante o processo de grelhar carnes e estão presentes em carnes e peixes defumados. Os principais produtos ativos em muitos hidrocarbonetos são os epóxidos, que formam adutos (produtos de vício) com moléculas na célula, principalmente DNA, mas também com RNA e proteínas.

As aminas aromáticas e os corantes azo constituem outra classe de carcinógenos de ação indireta. Antes de se reconhecer sua carcinogenicidade, a β-naftilamina era a responsável por uma incidência 50 vezes maior de cânceres de bexiga em trabalhadores fortemente expostos ao corante anilina e em indústrias de borracha. Muitos outros carcinógenos ocupacionais estão listados na Tabela 5-2. Como os carcinógenos de ação indireta requerem ativação metabólica para sua conversão em agentes danificadores do DNA, foca-se muito interesse nas vias enzimáticas que estão envolvidas, como aquelas mediadas por mono-oxigenases dependentes do citocromo P-450. Os genes que codificam essas enzimas são polimórficos, e a atividade enzimática varia entre os diferentes indivíduos. Acredita-se amplamente que a suscetibilidade à carcinogênese química dependa, ao menos em parte, da forma alélica específica da enzima herdada. Assim, é possível que no futuro se avalie o risco de câncer em determinado paciente por análise genética desses polimorfismos enzimáticos.

Alguns poucos agentes merecem breve menção. A aflatoxina B_1 é de interesse por ser um agente de ocorrência natural produzido por algumas cepas de *Aspergillus,* um mofo que cresce em grãos e nozes mal armazenados. Encontrou-se forte correlação entre o nível dietético desse contaminante alimentar e a incidência de carcinoma hepatocelular em algumas partes da África

e do Extremo Oriente. Além disso, cloreto de vinila, arsênico, níquel, cromo, inseticidas, fungicidas e bifenilas policloradas são carcinógenos em potencial no local de trabalho e nas cercanias domiciliares. Finalmente, os nitritos usados como conservantes alimentares causam preocupação, uma vez que provocam a nitrosilação de aminas contidas no alimento. Suspeita-se que as nitrosaminas assim formadas sejam carcinogênicas.

Mecanismos de Ação dos Carcinógenos Químicos

Como a transformação maligna resulta de mutações, não deve causar surpresa que a maioria dos carcinógenos seja mutagênica. De fato, todos os carcinógenos diretos e finais contêm grupos de eletrófilos altamente reativos que formam adutos químicos com DNA e com proteínas e RNA. Embora qualquer gene possa ser o alvo de carcinógenos químicos, comumente os oncogenes mutados e os supressores tumorais são alvos importantes de carcinógenos químicos. De fato, carcinógenos químicos específicos, como aflatoxina B_1, produzem mutações características no gene *TP53*, de tal modo que a detecção da *"mutação de assinatura"* dentro do gene *TP53* estabelece a aflatoxina como agente causador. Essas associações estão se comprovando úteis instrumentos nos estudos epidemiológicos sobre a carcinogênese química.

A carcinogenicidade de algumas substâncias químicas é aumentada pela subsequente administração de *promoters* (p. ex., ésteres de forbol, hormônios, fenóis, certas drogas) que por si sós não são tumorigênicos. Para ser eficaz, a exposição repetida ou sustentada ao *promoter* deve se *seguir* da aplicação da substância química mutagênica ou *iniciador*. A sequência iniciação-mutação de carcinogênese química levanta uma importante questão: tendo em vista que os *promoters* não são mutagênicos, como eles contribuem para a tumorigênese? Embora os efeitos dos *promoters* tumorais sejam pleiotrópicos, *a indução de proliferação celular é um* sine qua non *na promoção de tumor*. Parece mais provável que, embora a aplicação de um iniciador possa causar a ativação mutacional de um oncogene, como *RAS*, a aplicação subsequente de *promoters* leva à expansão clonal das células iniciadas (mutadas). Forçados a proliferar, os clones de células acumulam mutações adicionais, desenvolvendo eventualmente um tumor maligno. De fato, o conceito de que a proliferação celular sustentada aumenta o risco de mutagênese, e portanto promove a transformação neoplásica, também é aplicável à carcinogênese humana. Por exemplo, a hiperplasia endometrial (Capítulo 18) e a atividade regenerativa aumentada que acompanha a lesão da célula hepática estão associadas ao desenvolvimento de câncer nesses órgãos. Não fosse pelos mecanismos de reparo do DNA, discutidos anteriormente, a incidência de cânceres quimicamente induzidos provavelmente seria muito maior. Como mencionado anteriormente, as raras desordens hereditárias de reparo do DNA, incluindo xeroderma pigmentoso, estão associadas a risco muito aumentado de cânceres induzidos por luz UV e certas substâncias químicas.

RESUMO

Carcinógenos Químicos

- Os carcinógenos químicos têm grupos de eletrófilos altamente reativos que danificam diretamente o DNA, levando a mutações e eventualmente ao câncer.
- Os agentes de ação direta não requerem conversão metabólica para se tornar carcinogênicos, enquanto os agentes de ação indireta não são ativos até se converter em um carcinógeno final por vias metabólicas endógenas. Portanto, os polimorfismos de enzimas endógenas, como o citocromo P-450, podem influenciar a carcinogênese.
- Após a exposição de uma célula a um mutágeno ou um iniciador, a tumorigênese pode ser aumentada pela exposição aos *promoters*, que estimulam a proliferação das células mutadas.
- São exemplos de carcinógenos humanos os agentes de ação direta (p. ex., agentes alquilantes usados para quimioterapia), agentes de ação indireta (p. ex., benzopireno, corantes azo, aflatoxina) e *promoters* ou agentes que causam hiperplasia do endométrio ou atividade regenerativa do fígado.

Carcinogênese por Radiação

A radiação, seja qual for sua fonte (raios UV da luz solar, raios X, fissão nuclear, radionucleotídeos) é um carcinógeno estabelecido. Mineiros não protegidos contra elementos radioativos têm incidência 10 vezes maior de cânceres de pulmão. O estudo de acompanhamento dos sobreviventes das bombas atômicas que caíram em Hiroshima e Nagasaki revelou incidência acentuadamente aumentada de leucemia — após um período latente médio de cerca de sete anos, assim como taxas de mortalidade aumentadas para carcinomas de tireoide, mama, cólon e pulmão. Continuamos a não saber o número exato na forma de alta incidência de câncer nas áreas circunvizinhas ao acidente de energia nuclear em Chernobyl na antiga União Soviética. Mais recentemente, teme-se que a liberação de radiação de uma usina nuclear no Japão danificada por um terremoto de grande intensidade e um *tsunami* resulte em incidência de câncer significativamente aumentada nas áreas geográficas circundantes.

A irradiação terapêutica da cabeça e do pescoço dá origem a cânceres tireóideos papilares anos depois. As propriedades oncogênicas da radiação ionizante estão relacionadas a seus efeitos mutagênicos e, com menos frequência, a mutações pontuais. Biologicamente, as quebras na dupla fita do DNA parecem ser a forma mais importante de dano ao DNA causado por radiação.

O efeito oncogênico dos raios UV merece menção especial por ressaltar a importância do reparo do DNA na carcinogênese. A radiação UV natural derivada do sol pode causar cânceres de pele (melanomas, carcinomas de células escamosas e carcinomas de células basais). Em risco maior estão as pessoas de pele clara que vivem em locais como Austrália e Nova Zelândia, que recebem grande quantidade de sol. Os cânceres de pele não melanomas estão associados à exposição cumulativa total à radiação UV, enquanto os melanomas estão associados à exposição intermitente intensa — como ocorre no banho de sol. A luz UV tem vários efeitos biológicos sobre as células. De particular relevância para a carcinogênese é a capacidade para danificar o DNA pela formação de dímeros de pirimidina. Esse tipo de dano ao DNA é reparado pela via de reparo de excisão de nucleotídeo. Com a extensa exposição à luz UV, os sistemas de reparo podem ser dominados e resulta o câncer de pele. Como mencionado anteriormente, os pacientes com a doença *xeroderma pigmentoso* herdada têm um defeito na via de reparo de excisão de nucleotídeo. Como é de se esperar, há maior predisposição aos cânceres de pele nessa desordem.

RESUMO

Carcinogênese por Radiação

- A radiação ionizante causa quebra do cromossomo, translocações e, menos frequentemente, mutações pontuais, levando ao dano genético e à carcinogênese.
- Os raios UV induzem a formação de dímeros de pirimidina dentro do DNA, levando a mutações. Portanto, os raios UV podem dar origem a carcinomas de células escamosas e melanomas da pele.

Oncogênese Viral e Microbiana

Muitos vírus DNA e RNA se comprovaram oncogênicos em animais tão disparatados como rãs e primatas. Apesar de um exame minucioso intenso, contudo, somente alguns vírus foram ligados ao câncer humano. A discussão a seguir foca os vírus oncogênicos humanos. Também se discute o papel emergente da bactéria *H. pylori* no câncer gástrico.

Vírus RNA Oncogênicos

O estudo dos retrovírus oncogênicos em animais proporcionou descobertas espetaculares sobre a base genética do câncer. Entretanto, somente um retrovírus, o vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1), demonstrou causar o câncer em seres humanos. O HTLV-1 está associado à forma de leucemia/linfoma de células T que é endêmica em certas partes do Japão e da bacia do Caribe, mas é encontrada esporadicamente em outras partes, incluindo os Estados Unidos. Semelhante ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), o HTLV-1 possui tropismo para células T CD4$^+$, e esse subgrupo de células T é o principal alvo para a transformação neoplásica. A infecção humana requer a transmissão de células T infectadas por relação sexual, produtos sanguíneos ou amamentação. A leucemia se desenvolve apenas em cerca de 3-5% das pessoas infectadas após um longo período de latência de 20-50 anos.

Há poucas dúvidas de que a infecção por HTLV-1 dos linfócitos T seja necessária para a leucemogênese, mas os mecanismos moleculares de transformação não são claros. O genoma do HTLV-1 não contém um oncogene viral e, ao contrário de certos retrovírus de animais, não se descobriu nenhum sítio consistente de infecção próximo a um oncogene celular. De fato, o longo período de latência entre a infecção inicial e o desenvolvimento da doença sugere um processo de múltiplas etapas, durante o qual muitas mutações oncogênicas se acumulam.

O genoma do HTLV-1 contém, além dos genes retrovirais usuais, uma região única chamada *pX*. Essa região contém vários genes, incluindo um chamado *TAX*. A proteína TAX demonstrou ser necessária e suficiente para a transformação celular. Pela interação com vários fatores de transcrição, como NF-κB, a proteína TAX pode transativar a expressão dos genes que codificam citocinas, receptores de citocinas e moléculas coestimuladoras. Essa expressão genética inadequada leva a circuitos de sinalização autócrinos e a maior ativação das cascatas de sinalização pró-mitogênicas. Além disso, a TAX pode impulsionar a progressão através do ciclo celular, ligando-se diretamente às ciclinas e ativando-as. Além disso, a TAX pode reprimir a função de vários genes supressores de tumor que controlam o ciclo celular, incluindo *CDKN2A/p16* e *TP53*. Por essas e outras observações, o seguinte cenário está emergindo (Fig. 5-31): o gene *TAX* liga vários genes de citocinas e seus receptores (p. ex., as interleucinas: IL-2, IL-2R, IL-15 e IL-15R), estabelecendo um sistema autócrino que impulsiona a proliferação de células T. Dessas citocinas, a IL-15 parece ser mais importante, mas resta grande parte a ser definida. Além disso, uma via parácrina paralela é ativada por aumento da produção do fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago, que estimula os macrófagos circunvizinhos a produzir outros mitógenos de célula T. Inicialmente, a proliferação de célula T é policlonal porque o vírus infecta muitas células, mas devido à inativação baseada em TAX do gene supressor de tumor, como o *TP53*, as células T proliferantes estão em risco maior de eventos transformadores secundários (mutações), que acabam por levar ao crescimento de uma população de células T neoplásicas.

RESUMO

Vírus RNA Oncogênicos

- O HTLV-I causa uma leucemia de células T, que é endêmica no Japão e no Caribe.
- O genoma do HTLV-I codifica uma proteína TAX viral que transativa genes de citocinas e seus receptores nas células T infectadas. Isto estabelece circuitos de sinalização autócrinos e parácrinos que estimulam a proliferação de células T. Embora inicialmente essa proliferação seja policlonal, as células T proliferantes estão em risco maior de mutações secundárias que levam, consequentemente, a uma leucemia monoclonal.

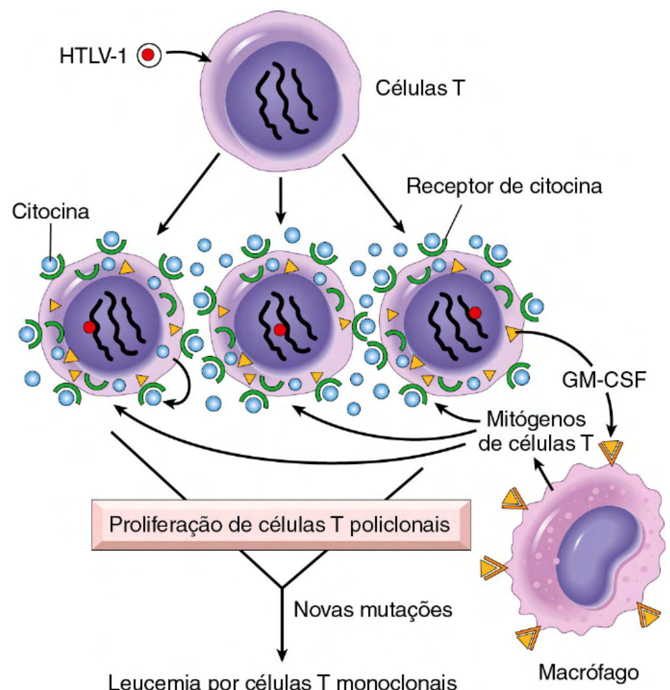


Figura 5-31 Patogenia de leucemia/linfoma induzida por células T vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV-1). O HTLV-1 infecta muitas células T e causa inicialmente proliferação policlonal por vias autócrinas e parácrinas deflagradas pelo gene *TAX*. Simultaneamente, o TAX neutraliza os sinais inibidores do crescimento afetando os genes *TP53* e *CDKN2A/p16*. Finalmente, resulta leucemia/linfoma de células T monoclonais quando uma célula T proliferante sofre mutações adicionais.

Vírus DNA Oncogênicos

Como ocorre com os vírus RNA, foram identificados vários vírus DNA oncogênicos que causam tumores em animais. Quatro vírus DNA — HPV, Epstein-Barr (EBV), herpesvírus do sarcoma de Kaposi (KSHV), também chamado de herpesvírus 8 humano [HHV-8]), e o vírus da hepatite B (HBV) — são de especial interesse por estarem fortemente associados ao câncer humano. O KSHV e o sarcoma de Kaposi são discutidos no Capítulo 4. Os outros são apresentados aqui.

Papilomavírus Humano

Foram identificadas as pontuações dos tipos geneticamente distintos de HPV. Alguns tipos (p. ex., 1, 2, 4 e 7) causam papilomas escamosos benignos (verrugas) em humanos (Capítulos 18 e 21). As verrugas genitais têm baixo potencial maligno e também estão associadas a HPVs de baixo risco, predominantemente HPV-6 e HPV-11. Em contrapartida, os HPVs de alto risco (p. ex., tipos 16 e 18) causam vários cânceres, particularmente o carcinoma de células escamosas da cérvice e região anogenital. Além disso, pelo menos 20% dos cânceres orofaríngeos, particularmente aqueles que surgem nas tonsilas, estão associados ao HPV.

O potencial oncogênico do HPV pode estar relacionado com os produtos de dois genes virais iniciais, E6 e E7. Juntos, eles interagem com uma variedade de proteínas reguladoras do crescimento codificadas por proto-oncogenes e genes supressores de tumor. A proteína E7 liga-se à proteína do retinoblastoma e libera fatores de transcrição E2F que, normalmente, são sequestrados por Rb, promovendo a progressão pelo ciclo celular. Interessante é que a proteína E7 dos tipos de HPV de alto risco tem maior afinidade por Rb do que a E7 dos tipos de HPV de baixo risco. E7 também inativa as CDK1s — CDKN1A/p21 e CDNK1B/p27. A proteína E6 tem efeitos complementares, liga-se a p53 e é mediadora da degradação desta. Por analogia com E7, a E6 dos tipos de HPV de alto risco tem maior afinidade por p53 do que a E6 dos tipos de HPV de baixo risco. Interessante também é que, nas verrugas benignas, o genoma do HPV é mantido em uma forma epissomal não integrada, enquanto em cânceres o genoma do HPV é aleatoriamente integrado ao genoma do hospedeiro. A integração interrompe o DNA viral, resultando em superexpressão das oncoproteínhas E6 e E7. Além disso, as células nas quais se integrou o genoma viral mostram instabilidade genômica significativamente maior.

Em síntese, a infecção por tipos de HPV de alto risco simula a perda dos genes supressores de tumor, ativa as ciclinas, inibe a apoptose e combate a senescência celular. Assim, é evidente que muitas características do câncer discutidas anteriormente são impulsionadas pelas proteínas do HPV. Contudo, a infecção por HPV por si só não é suficiente para a carcinogênese. Por exemplo, quando queratinócitos humanos são transfectados com DNA de HPV-16, 18 ou 31 *in vitro*, eles são imortalizados, mas não formam tumores em animais experimentais. A cotransfecção por gene *RAS* mutado resulta em transformação maligna total. Esses dados sugerem fortemente que o HPV, com grande probabilidade, age em conjunto com outros fatores ambientais (Capítulo 18). Mas a primazia da infecção por HPV na causalidade do câncer cervical é atestada pela proteção quase completa contra esse câncer pelas vacinas contra HPV.

Vírus Epstein-Barr

O EBV foi o primeiro vírus ligado a um tumor humano, o linfoma de Burkitt. Nos últimos 40 anos, porém, o EBV foi descoberto com as células de uma lista surpreendentemente diversa de tumores, incluindo os linfomas de células B em pacientes com imunidade de células T defeituosa (p. ex., naqueles infectados por HIV), um subgrupo de linfomas de células T, carcinomas gástricos, linfomas de células NK e, em casos raros, até sarcomas, principalmente em imunossuprimidos.

O linfoma de Burkitt é endêmico em certas partes da África e esporádico em outras partes. Em áreas endêmicas, as células tumorais, em praticamente todos os pacientes, são portadoras de genoma de EBV. A base molecular para as proliferações de células B induzidas por EBV é complexa. O EBV usa o receptor de complemento CD21 para se fixar às células B e infectá-las. *In vitro*, tal infecção leva à proliferação de células B policlonais e à geração de linhagens celulares linfoblastoides B. Um dos genes codificados por EBV, chamado *LMP1* (proteína 1 latente na membrana) age como um oncogene e sua expressão em camundongos transgênicos induz a linfomas de células B. LMP1 promove a proliferação de células B pela ativação das vias de sinalização pela molécula de superfície da célula B CD40. Concomitantemente, o vírus "toma emprestada" uma via de ativação normal das células B para promover a própria replicação pela expansão do *pool* de células suscetíveis a infecção. Outra proteína codificadora de EBV, EBNA2, transativa vários genes hospedeiros, incluindo a ciclina D e a família *scr* de proto-oncogenes. Além disso, o genoma de EBV contém uma citocina vitral, vIL-10, que foi "pirateada" do genoma hospedeiro. Essa citocina viral pode impedir os macrófagos e os monócitos de ativarem as células T e matar as células com infecção viral.

Em pessoas imunologicamente normais, a proliferação de células B policlonais é imediatamente controlada, e o paciente afetado permanece assintomático ou experimenta episódio autolimitado de mononucleose infecciosa (Capítulo 11). A evasão do sistema imune parece ser uma etapa-chave na oncogênese relacionada ao EBV. Em regiões do mundo em que o linfoma de Burkitt é endêmico, a malária (endêmica) concomitante (ou outras infecções) prejudica a competência imune, permitindo a proliferação contínua das células B. Interessante é que, embora *LMP1* seja o oncogene transformador primário no genoma do EBV, ele não é expresso no linfoma de Burkitt associado ao EBV, presumivelmente porque também é um dos principais antígenos virais reconhecidos pelo sistema imune. As células infectadas que expressam antígenos virais, como o LMP1, são mantidas sob controle pelo sistema imune. As células do linfoma podem emergir somente quando translocações ativam o oncogene *MYC*, uma característica consistente desse tumor. O MYC pode substituir o LMP1 na sinalização, permitindo que as células tumorais façam a regulação decrescente de LMP1 e se evadam do sistema imune. Note-se que, em áreas não endêmicas, 80% dos tumores são negativos para EBV, mas praticamente todos os tumores possuem translocações *MYC*. Essa observação sugere que, embora os linfomas de Burkitt em não africanos sejam deflagrados por outros mecanismos além do EBV, esses cânceres se desenvolvem por vias semelhantes.

Em pacientes com função deficiente das células T, incluindo aqueles com HIV e os receptores de transplante de órgãos, as células B infectadas por EBV sofrem expansão policlonal, produzindo células linfoblastoides. Ao contrário do linfoma de Burkitt, os linfoblastos B em pacientes imunossuprimidos expressam antígenos virais, como o LMP-1, que são reconhecidos pelas células T. Essas proliferações potencialmente letais podem ser subjugadas se for possível restaurar a imunidade das células T, como se pode conseguir com a retirada das drogas imunossupressoras nos receptores de transplante.

O carcinoma nasofaríngeo é endêmico no sul da China e em alguns outros locais, e o genoma do EBV é encontrado em

todos os tumores. LMP-1 é expresso nas células do carcinoma e, como nas células B, ativa a via NF-κB. Além disso, LMP1 induz a expressão de fatores pró-angiogênicos, como VEGF, FGF-2, MMP-9 e COX-2, que podem contribuir para a oncogênese. Não está claro como o EBV entra nas células epiteliais, uma vez que essas células falham em expressar a proteína CD21 que serve como receptor de EBV nas células B.

RESUMO

Vírus DNA Oncogênicos

- O HPV está associado a verrugas benignas, assim como ao câncer cervical.
- A oncogenicidade do HPV está relacionada à expressão de duas oncoproteínas virais, E6 e E7; elas se ligam a Rb e p53, respectivamente, neutralizando sua função.
- E6 e E7 das cepas de HPV de alto risco (que dão origem aos cânceres) têm maior afinidade por seus alvos do que E6 e E7 das cepas de HPV de baixo risco (que dão origem às verrugas benignas).
- O EBV está implicado na patogenia dos linfomas de Burkitt, linfomas em pacientes imunossuprimidos (infecção por HIV ou receptores de transplante de órgão), algumas formas de linfoma de Hodgkin, tumores incomuns de células T e células NK, carcinoma nasofaríngeo, um subgrupo de carcinomas gástricos e raramente sarcomas.
- Certos produtos do gene EBV contribuem para a oncogênese pela estimulação de uma via de proliferação normal de células B. O concomitante comprometimento da competência imune permite a proliferação sustentada de células B, levando eventualmente ao desenvolvimento de linfoma, com ocorrência de mutações adicionais, como t(8;14), levando à ativação do gene *MYC*.

Vírus das Hepatites B e C

A evidência epidemiológica que liga a infecção crônica HBV e a infecção por vírus da hepatite C (HCV) ao carcinoma hepatocelular é forte (Capítulo 15). Estima-se que 70-85% dos carcinomas hepatocelulares em todo o mundo se devam a infecção por HBV ou HCV. Entretanto, o modo de ação desses vírus na tumorigênese não está totalmente elucidado. Os genomas do HBV e HCV não codificam quaisquer oncoproteínas virais e, embora o DNA do HBV seja integrado ao genoma humano, não há um padrão consistente de integração nas células hepáticas. De fato, os efeitos oncogênicos do HBV e do HCV são multifatoriais, mas o efeito dominante parece ser a inflamação crônica imunologicamente mediada com morte de hepatócitos levando a regeneração e dano genômico. Embora geralmente se acredite que o sistema imune seja protetor, estudo recente demonstrou que, em um quadro de inflamação crônica não resolvida, como ocorre na hepatite viral ou gastrite crônica causada por *H. pylori*, a resposta imune pode se tornar mal adaptativa, promovendo tumorigênese.

Como em qualquer causa de lesão hepatocelular, a infecção viral crônica leva à proliferação compensatória de hepatócitos. Esse processo regenerativo é auxiliado e favorecido por muitos fatores de crescimento, citocinas, quimiocinas e outras substâncias bioativas produzidas por células imunes ativadas que promovem a sobrevivência celular, remodelamento tecidual e angiogênese. As células imunes ativadas também produzem outros mediadores, como as espécies reativas de oxigênio que são genotóxicas e mutagênicas. Uma etapa molecular-chave parece ser a ativação da via do fator nuclear κB (NF-κB) nos hepatócitos causada por mediadores derivados das células imunes ativadas. A ativação da via NF-κB dentro dos hepatócitos bloqueia a apoptose, permitindo que os hepatócitos em divisão incorram em estresse genotóxico e acumulem mutações. Embora esse pareça ser o mecanismo dominante na patogenia do carcinoma hepatocelular induzido por vírus, tanto o HBV como o HCV também contêm proteínas dentro de seus genomas que podem de maneira mais direta promover o desenvolvimento de câncer. O genoma do HBV contém um gene conhecido como *HBx*, e os cânceres hepatocelulares se desenvolvem em camundongos transgênicos por esse gene. *HBx* pode ativar direta ou indiretamente uma variedade de fatores de transcrição e várias vias de transdução de sinal. Além disso, a integração viral pode causar rearranjos secundários de cromossomos, incluindo múltiplas deleções que podem abrigar genes supressores de tumor desconhecidos.

Embora não seja um vírus DNA, o HCV também está fortemente ligado à patogenia do câncer hepático. Os mecanismos moleculares usados pelo HCV são menos bem definidos que aqueles do HBV. Além da lesão de célula hepática crônica e regeneração compensatória, componentes do genoma do HCV, tal como a proteína do núcleo do HCV, podem ter um efeito direto sobre a tumorigênese, possivelmente pela ativação de uma variedade de vias de transdução de sinal promotoras de crescimento.

RESUMO

Vírus das Hepatites B e C

- Cerca de 70-85% dos carcinomas hepatocelulares em todo o mundo se devem à infecção por HBV ou HCV.
- Os efeitos oncogênicos de HBV e HCV são multifatoriais, mas o efeito dominante parece ser a inflamação crônica imunomediada, com lesão hepatocelular, estimulação de proliferação de hepatócitos e produção de espécies reativas de oxigênio que podem danificar o DNA.
- A proteína HBx de HBV e a proteína do núcleo do HCV podem ativar uma variedade de vias de transdução de sinal que também pode contribuir para a carcinogênese.

Helicobacter pylori

Incriminada primeiramente como causa de úlceras pépticas, a *H. pylori* adquiriu agora a dúbia distinção de ser a primeira bactéria classificada como carcinógeno. De fato, a infecção *H. pylori* é implicada tanto na gênese do adenocarcinoma gástrico como de linfomas gástricos.

O cenário para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico é semelhante ao do câncer de fígado induzido por HBV e HCV. Envolve o aumento da proliferação de células epiteliais em um cenário de inflamação crônica. Como na hepatite viral, o meio inflamatório contém numerosos agentes genotóxicos, como as espécies reativas de oxigênio. A sequência de alterações histopatológicas consiste no desenvolvimento inicial de inflamação crônica/gastrite, seguida por atrofia gástrica, metaplasia intestinal das células de revestimento, displasia e câncer. Essa sequência leva décadas para se completar e

ocorre em apenas 3% dos pacientes infectados. Como os genomas do HBV e HCV, o de *H. pylori* também contém genes diretamente implicados na oncogênese. Cepas associadas ao adenocarcinoma gástrico mostraram conter uma "ilha de patogenicidade" que contêm o gene A associado à citotoxina (*CagA*). Embora a *H. pylori* não seja invasiva, a *CagA* é injetada nas células epiteliais gástricas, onde causa uma variedade de efeitos, incluindo a iniciação de uma cascata de sinalização que simula a estimulação de fator de crescimento desregulada.

Como mencionado anteriormente, a *H. pylori* está associada também a um risco maior de desenvolvimento de linfomas gástricos. Os linfomas gástricos são originados de células B e, como as células B transformadas crescem em padrão semelhante ao do tecido linfoide associado à mucosa normal (MALT), eles também são referidos com linfomas MALT (Capítulo 11). Sua patogenia molecular não é completamente conhecida, mas parece envolver fatores de *H. pylori* específicos da cepa, assim como fatores genéticos do hospedeiro, como polimorfismos nos *promoters* de citocinas inflamatórias, IL-1β e fator de necrose tumoral (TNF). Acredita-se que a infecção de *H. pylori* leve à ativação de células T reativas à *H. pylori*, que por sua vez causa proliferação de células B policlonais. Em tempo, um tumor de células B monoclonais emerge nas células B proliferantes, talvez como resultado de acúmulo de mutações nos genes reguladores do crescimento. Se for mantido esse modelo no início do curso da doença, a erradicação de *H. pylori* "cura" o linfoma por remover o estímulo antigênico das células T.

RESUMO

Helicobacter pylori

- A infecção por *H. pylori* está implicada tanto no adenocarcinoma gástrico como no linfoma MALT.
- O mecanismo dos cânceres gástricos induzidos por *H. pylori* é multifatorial, incluindo inflamação crônica imunomediada, estimulação de proliferação de células gástricas e produção de espécies reativas de oxigênio, como *CagA*, também pode contribuir pela estimulação das vias do fator de crescimento.
- Acredita-se que a infecção por *H. pylori* leve a proliferações de células B policlonais, e eventualmente um tumor de células B monoclonais (linfoma MALT) emerge como resultado de acúmulo de mutações.

DEFESA DO HOSPEDEIRO CONTRA TUMORES: IMUNIDADE TUMORAL

A ideia de que os tumores não são inteiramente próprios (*self*) foi concebida por Ehrlich, que propôs que o reconhecimento imunomediado de células tumorais autólogas pode ser um "mecanismo positivo" capaz de eliminar as células transformadas. Subsequentemente, Lewis Thomas e MacFarlane Burnet formalizaram esse conceito cunhando o nome *vigilância imune* para se referir ao reconhecimento e destruição de células tumorais recém-aparecidas, as quais são vistas como estranhas pelo sistema imune. A ocorrência desses cânceres implica que a vigilância imune é imperfeita: o escape de alguns tumores de tal policiamento, porém, não impossibilita que outros possam ser abortados. Esta seção aborda certas questões sobre a imunidade tumoral. Qual é a natureza dos antígenos tumorais? A imunidade tumoral é eficaz contra neoplasias espontâneas?

Antígenos Tumorais

Os antígenos que desencadeiam uma resposta imune foram demonstrados em muitos tumores induzidos e em alguns cânceres humanos. Inicialmente, eles são classificados de maneira ampla em duas categorias em seus padrões de expressão: *antígenos específicos de tumor*, que estão presentes somente em células tumorais e não em quaisquer células normais, e em *antígenos associados a tumor*, que estão presentes em células tumorais e também em algumas células normais. Essa classificação, porém, é imperfeita porque muitos antígenos supostamente específicos de tumor acabaram sendo expressos também por algumas células normais. A moderna classificação dos antígenos tumorais baseia-se em sua estrutura e fonte molecular.

Um importante avanço no campo da imunologia tumoral foi o desenvolvimento de técnicas de identificação dos antígenos tumorais que foram reconhecidos por linfócitos T citotóxicos (CTLs) porque os CTLs são responsáveis pelo principal mecanismo de defesa imune contra tumores. Como é descrito no Capítulo 4, os CTLs reconhecem os peptídeos derivados de proteínas citoplasmáticas que se mostram ligados às moléculas do complexo de histocompatibilidade principal classe I (MHC).

São descritas, a seguir, as principais classes de antígenos tumorais (Fig. 5-32).

Produtos de Oncogenes Mutados e Genes Supressores de Tumor

A transformação neoplásica, como discutido, resulta de alterações genéticas, algumas das quais podem levar à expressão de antígenos de superfície celular que são vistos como não próprio (*non-self*) pelo sistema imune. Os antígenos nessa categoria são derivados de oncoproteínas mutantes e proteínas supressoras tumorais. Os antígenos tumorais exclusivos surgem de β-catenina, RAS, p53 e CDK4; por isso, os genes codificadores frequentemente sofrem mutação nos tumores. Como os genes mutantes estão presentes apenas em tumores, seus peptídeos são expressos somente em células tumorais. Visto que muitos tumores podem ser portadores da mesma mutação, tais antígenos são compartilhados por diferentes tumores. Embora os CTLs possam ser induzidos contra esse antígeno, eles não parecem desencadear respostas protetoras *in vivo*. Em alguns casos, oncogenes não mutados são superexpressos em tumores. O melhor exemplo é o do oncogene *HER2/NEU*, cujo produto é altamente expresso em um subgrupo de cânceres de mama. Os anticorpos que visam à proteína Her2/Neu são usados clinicamente para o tratamento dos cânceres de mama.

Produtos de Outros Genes Mutados

Devido à instabilidade genética das células tumorais, muitos genes são mutados nessas células, incluindo os genes cujos produtos não são relacionados ao fenótipo transformado e não possuem função conhecida. Os produtos desses genes mutados são antígenos tumorais em potencial. Esses antígenos são extremamente diversos porque os carcinógenos que induzem os tumores podem mutagenizar de maneira aleatória praticamente qualquer gene hospedeiro. As proteínas celulares mutadas são

		EXEMPLOS
Célula hospedeira normal, expondo múltiplos antígenos próprios associados – MHC	Proteínas próprias (*self*) normais; MHC classe I; Sem resposta de célula T; Célula T	
Células tumorais que expressam diferentes tipos de antígenos tumorais	Produto de oncogene ou gene supressor de tumor mutado; Célula T; CD8+ CTL	Produtos oncogênicos: proteínas de fusão RAS/BCR/ABL mutadas Produtos do gene supressor de tumor, proteína p53 mutada
	Proteína própria (*self*) mutada; Célula T	Várias proteínas mutantes em tumores de animais induzidos por carcinógenos ou radiação
	Proteína própria (*self*) superexpressa ou expressa de maneira aberrante; Célula T; CD8+ CTL	Superexpressa: tirosinase, gp100, MART em melanomas Antígenos do câncer testicular expressos aleatorioamente (MAGE, BAGE)
	Vírus oncogênico; Célula T; CD8+ CTL específicos de antígeno viral	Proteínas do papilomavírus humano E6, E7 no carcinoma cervical; proteínas EBNA no linfoma induzido por EBV

Figura 5-32 Antígenos tumorais reconhecidos por células T $CD8^+$.
(Modificado de Abbas AK, Lichtman AH: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

encontradas com mais frequência em tumores de animais induzidos por carcinógeno químico ou radiação. Elas podem ser os alvos do sistema imune, desde que não exista autotolerância contra elas.

Proteínas Celulares Superexpressas ou Expressas de Modo Aberrante

Os antígenos tumorais podem ser proteínas celulares normais que são expressos anormalmente em células tumorais e desencadeiam respostas imunes. Em um subgrupo de melanomas humanos, alguns antígenos tumorais são proteínas estruturalmente normais produzidas em baixos níveis nas células normais e superexpressas em células tumorais. Um desses antígenos é a tirosinase, uma enzima envolvida na biossíntese da melanina que é expressa somente em melanócitos normais e em melanomas. As células T dos pacientes com melanoma reconhecem os peptídeos derivados da tirosinase, levantando a possibilidade de que vacinas de tirosinase possam estimular tais respostas dos melanomas; estudos clínicos com essas vacinas estão em andamento. É um tanto surpreendente que esses pacientes sejam capazes de responder ao autoantígeno normal. A explicação provável é que a tirosinase normalmente seja produzida nessas pequenas quantidades e em tão poucas células que não é reconhecida pelo sistema imune e falha em induzir tolerância.

Outro grupo, os chamados antígenos dos testículos cancerosos, é codificado por genes que estão silenciosos em todos os tecidos adultos normais, exceto os testículos, e estão desregulados nas células cancerosas — daí o seu nome. Embora a proteína esteja presente nos testículos, ela não é expressa na superfície celular em forma antigênica porque o esperma não expressa moléculas MHC classe I. Assim, para todos os fins propostos, esses antígenos são específicos de tumor. Nesse grupo, a família de genes MAGE (*m*elanoma, *a*ntígeno, *g*ene) é prototípica. Embora sejam específicos de tumor, os antígenos MAGE não são exclusivos de tumores individuais. MAGE-1 é expressa em 37% dos melanomas e em um número variável de carcinomas de pulmão, fígado, estômago e esôfago. Antígenos semelhantes chamados GAGE, BAGE e RAGE foram detectados em outros tumores. Vários antígenos dessa categoria estão sendo usados agora em estudos sobre vacinas para tumor.

Antígenos Tumorais Produzidos por Vírus Oncogênicos

Como se discutiu anteriormente, alguns vírus estão associados aos cânceres. Não surpreende que esses vírus produzam proteínas que são reconhecidas como estranhas pelo sistema imune. Os mais potentes desses antígenos são as proteínas produzidas por vírus DNA latentes; em seres humanos são exemplos o HPV e o EBV. Há abundantes evidências de que os CTLs reconhecem

os antígenos desses vírus e que um sistema imune competente tem um papel na vigilância contra os tumores induzidos por vírus devido à sua capacidade em reconhecer e matar células infectadas por vírus. De fato, descobriu-se que a vacina contra os antígenos do HPV são eficazes na prevenção de cânceres cervicais em meninas e mulheres jovens.

Antígenos Oncofetais

Os antígenos oncofetais ou antígenos embrionários, como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e a alfafetoproteína, são expressos durante a embriogênese, mas não em tecidos adultos normais. A desrepressão dos genes que codificam esses antígenos causa sua reexpressão em cânceres de cólon e fígado. Anticorpos podem ser levantados contra esses antígenos e são úteis para a detecção de antígenos oncofetais. Embora, como será discutido posteriormente, eles não sejam inteiramente específicos de tumor, podem servir como marcadores séricos para o câncer.

Glicolipídeos e Glicoproteínas de Superfície Celular Alterados

A maioria dos tumores humanos e experimentais expressa níveis acima dos normais e/ou formas anormais de glicoproteínas e glicolipídeos de superfície, que podem ser marcadores diagnósticos e alvos para terapia. Essas moléculas alteradas incluem gangliosídeos, antígenos de grupo sanguíneo e mucinas. Embora a maioria dos epitopos reconhecidos por anticorpos incitados contra tais antígenos não sejam especificamente expressos nos tumores, eles estão presentes em níveis mais altos em células cancerosas do que em células normais. Essa classe de antígenos é um alvo para a terapia do câncer com anticorpos específicos.

Várias mucinas são de especial interesse, sendo o foco de estudos diagnósticos e terapêuticos. Elas incluem CA-125 e CA-19-9, expressas no carcinoma ovariano, e MUC-1, expressa nos carcinomas de mama. Ao contrário de muitos outros tipos de mucinas, MUC-1 é uma proteína de membrana integral que normalmente é expressa apenas na superfície apical do epitélio ductal da mama, um local que é relativamente sequestrado do sistema imune. Nos carcinomas ductais da mama, porém, a molécula é expressa de maneira não polarizada e contém novos epitopos de carboidrato e peptídeo específicos de tumor. Esses epitopos induzem tanto as respostas de anticorpos como de células T em pacientes com câncer e, portanto, são candidatos às vacinas contra tumor.

Antígenos de Diferenciação Específicos do Tipo Celular

Os tumores expressam moléculas que normalmente estão presentes nas células de origem. Esses antígenos são chamados de *antígenos de diferenciação* por serem específicos de determinadas linhagens ou estágios de diferenciação de vários tipos celulares. Sua importância está em serem alvos potenciais para a imunoterapia e na identificação do tecido de origem dos tumores. Por exemplo, os linfomas podem ser diagnosticados como tumores derivados de células B pela detecção dos marcadores de superfície característicos dessa linhagem, como CD20. Os anticorpos contra CD20 são usados para a imunoterapia de certos linfomas de células B. Esses antígenos de diferenciação tipicamente são autoantígenos normais; assim, não induzem respostas imunes em hospedeiros com o tumor.

Mecanismos Efetores Antitumorais

A imunidade mediada por células é o mecanismo antitumoral dominante *in vivo*. Embora possam ser fabricados anticorpos contra os tumores, não há evidência de que tenham um papel protetor sob condições fisiológicas. Os efetores celulares mediadores da imunidade são discutidos completamente no Capítulo 4, portanto neste capítulo serão caracterizados apenas de maneira breve.

Linfócitos T Citotóxicos

O papel dos linfócitos T citotóxicos especificamente sensibilizados (CTLs) em tumores induzidos experimentalmente é bem estabelecido. Em seres humanos, parecem ter um papel protetor, principalmente contra neoplasias associadas a vírus (p. ex., linfoma de Burkitt induzido por EBV, tumores induzidos por HPV). A presença de células $CD8^+$ restritas ao MHC que podem matar células tumorais autólogas dentro de tumores humanos sugere que o papel das células T na imunidade contra tumores humanos pode ser mais amplo do que se suspeitava anteriormente. Em alguns casos, tais células $CD8^+$ não se desenvolvem espontaneamente *in vivo*, mas podem ser geradas por imunização com células dendríticas pulsadas em antígeno tumoral.

Células Natural Killers

As células NK são linfócitos capazes de destruir as células tumorais sem prévia sensibilização; elas podem proporcionar a primeira linha de defesa contra células tumorais. Após a ativação com IL-2, as células NK podem lisar ampla gama de tumores humanos, incluindo muitos que parecem ser não imunogênicos para as células T. As células T e as células NK aparentemente fornecem mecanismos antitumorais complementares. Os tumores que falham em expressar antígenos MHC classe I não podem ser reconhecidos pelas células T, mas esses tumores podem deflagrar células NK porque as últimas são inibidas pelo reconhecimento de moléculas autólogas de classe I normais (Capítulo 4). Assim, os tumores podem fazer a regulação decrescente de moléculas MHC de classe I para evitar o reconhecimento pelas células T, as quais então as tornam os alvos primordiais das células NK. Os receptores deflagradores em células NK são extremamente diversos e pertencem a várias famílias de genes. As proteínas NKG2D expressas nas células NK e em algumas células T são importantes receptores ativadores. Elas reconhecem os antígenos induzidos por estresse expressos nas células tumorais e nas células que sofreram dano no DNA e estão em risco de transformação neoplásica.

Macrófagos

Os macrófagos classicamente ativados do tipo M1 (Capítulo 2) mostram citotoxicidade contra as células tumorais *in vitro*. As células T, as células NK e os macrófagos podem colaborar na reatividade antitumora, porque o interferon γ, uma citocina secretada por células T e células NK, é um potente ativador de macrófagos. Os macrófagos ativados podem matar tumores por mecanismos semelhantes aos usados para matar micróbios (p. ex., produção de metabólitos de oxigênio reativo) (Capítulo 2) ou pela secreção de fator de necrose tumoral (TNF).

Mecanismos Humorais

Embora não exista evidência de efeitos protetores dos anticorpos antitumorais contra tumores espontâneos, a administração de anticorpos monoclonais contra células tumorais pode ser uma terapêutica eficaz. Um anticorpo monoclonal contra CD20, um antígeno de superfície de célula B, é amplamente usado para o tratamento de certos linfomas não Hodgkin.

Vigilância Imune e Evasão Imune dos Tumores

Em vista do grande número de possíveis e potenciais mecanismos antitumorais, há alguma evidência de que funcionem *in vivo* para prevenir a emergência de neoplasias? O argumento mais forte para a existência de vigilância imune é a maior frequência de cânceres em hospedeiros imunodeficientes. Cerca de 5% das pessoas com imunodeficiências congênitas desenvolvem cânceres, uma taxa que é aproximadamente 200 vezes as taxas referidas para as pessoas sem tais imunodeficiências. Por analogia, receptores de transplante imunossuprimidos e os pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida têm número aumentado de malignidades. Note-se que a maioria dessas neoplasias (mas não todas) são linfomas, muitas vezes linfomas de células B ativadas. Particularmente ilustrativa é a desordem linfoproliferativa ligada ao X. Quando meninos afetados desenvolvem uma infecção por EBV, tal infecção não assume a forma usual autolimitada de mononucleose infecciosa, mas em vez disso evolui para uma forma fatal de mononucleose infecciosa ou, até pior, linfoma maligno.

A maioria dos cânceres ocorre em pessoas que não sofrem de qualquer imunodeficiência franca. Se existe uma vigilância imune, como então os cânceres fogem do sistema imune em hospedeiros imunocompetentes? Vários mecanismos de escape foram propostos.

- *Crescimento seletivo de variantes negativas dos antígenos.* Durante a progressão do tumor, podem ser eliminados subclones fortemente imunogênicos. Essa noção é amparada por experimentos nos quais os tumores que surgem em camundongos imunossuprimidos expressam antígenos que são reconhecidos, com consequente eliminação dos tumores pelo sistema imune em camundongos normais, enquanto tumores semelhantes que surgem em camundongos imunocompetentes são não imunogênicos.
- *Perda ou expressão reduzida das moléculas de histocompatibilidade.* As células tumorais falham em expressar níveis normais de antígeno leucocitário humano (HLA) classe I, escapando ao ataque dos CTLs. Mas essas células podem disparar células NK.
- *Imunossupressão.* Muitos agentes oncogênicos (p. ex., substâncias químicas, radiação ionizante) suprimem as respostas imunes do hospedeiro. Os tumores ou produtos tumorais também podem ser imunossupressores. Por exemplo, TGF-β, secretado em grande quantidade por muitos tumores, é um potente imunossupressor. Em alguns casos, a resposta imune induzida pelo tumor pode inibir a imunidade tumoral. Vários mecanismos de tal inibição foram descritos. Por exemplo, o reconhecimento das células tumorais pode levar ao engajamento do receptor inibidor de célula T, CTLA-4, ou à ativação de células T reguladoras que suprimem as respostas imunes. De maneira mais insidiosa, alguns tumores expressam FasL, que pode engajar Fas nas superfícies celulares imunes e induzir a célula imune a entrar em apoptose!
- *Mascaramento do antígeno.* Muitas células tumorais produzem uma cobertura mais espessa de moléculas glicocálices externas, como os mucopolissacarídeos que contêm ácido siálico, que as células normais. Essa cobertura espessa pode bloquear o acesso de células imunes às moléculas apresentadoras de antígenos, impedindo portanto o reconhecimento do antígeno e a morte da célula.
- *Regulação decrescente de moléculas coestimuladoras.* As moléculas coestimuladoras são necessárias para iniciar fortes respostas das células T. Muitos tumores reduzem a expressão dessas moléculas coestimuladoras.

RESUMO

Vigilância Imune

- As células tumorais podem ser reconhecidas pelo sistema imune como não próprias (*non-self*) e destruídas.
- A atividade antitumoral é mediada por mecanismos predominantemente mediados por células. Os antígenos tumorais são apresentados na superfície celular pelas moléculas MHC classe I e são reconhecidas por $CD8^+$ e CTLs.
- As diferentes classes de antígenos tumorais incluem os produtos de proto-oncogenes mutados, genes supressores de tumor, proteínas superexpressas ou expressas de forma aberrante, antígenos tumorais produzidos por vírus oncogênicos, antígenos oncofetais, glicolipídeos e glicoproteínas alterados e antígenos de diferenciação específicos do tipo celular.
- Os pacientes imunossuprimidos estão em risco maior de desenvolvimento de câncer.
- Em pacientes imunocompetentes, os tumores podem evitar o sistema imune por vários mecanismos, incluindo o crescimento seletivo de variantes negativas do antígeno, perda ou reduzida expressão dos antígenos de histocompatibilidade e imunossupressão mediada pela secreção de fatores (p. ex., TFG-β) do tumor.

ASPECTOS CLÍNICOS DA NEOPLASIA

A importância das neoplasias está, finalmente, em seus efeitos sobre os pacientes. Embora os tumores malignos sejam, é claro, mais ameaçadores que os benignos, morbidade e mortalidade podem ser associadas a qualquer tumor, até os benignos. De fato, tanto os tumores malignos como os benignos podem causar problemas decorrentes de (1) localização e compressão de estruturas adjacentes, (2) atividade funcional, como síntese de hormônio ou desenvolvimento de síndromes paraneoplásicas, (3) sangramento e infecções quando o tumor se ulcera através das superfícies adjacentes, (4) sintomas que resultam da ruptura ou infarto e (5) caquexia ou consunção. A discussão a seguir considera os efeitos de um tumor sobre o hospedeiro, a graduação e o estadiamento do câncer, bem como o diagnóstico laboratorial das neoplasias.

Efeitos do Tumor sobre o Hospedeiro

A localização é crucial, tanto em tumores benignos como em malignos. Um pequeno adenoma de pituitária (1 cm) pode comprimir e destruir a glândula normal circundante, dando origem ao hipopituitarismo. Um leiomioma de 0,5 cm na parede da artéria renal pode bloquear o suprimento sanguíneo, levando a isquemia renal e a hipertensão. Um carcinoma comparativamente pequeno dentro do ducto biliar pode induzir obstrução fatal do trato biliar.

A produção de hormônio é vista nas neoplasias benignas e malignas que surgem nas glândulas endócrinas. Os adenomas e carcinomas que surgem nas células beta das ilhotas pancreáticas de Langerhans podem produzir hiperinsulinismo, algumas vezes fatal. Por analogia, alguns adenomas e carcinomas do córtex suprarrenal elaboram corticosteroides que afetam o paciente (p. ex., aldosterona, que induz a retenção de sódio, hipertensão

e hipocalemia). Tal atividade hormonal é mais provável no caso de um tumor benigno bem diferenciado do que no correspondente carcinoma.

Um tumor pode se ulcerar através de uma superfície, com consequente sangramento ou infecção secundária. As neoplasias benignas ou malignas que se projetam para o interior do lúmen intestinal podem ser apreendidas pela tração peristáltica do intestino, causando intussuscepção (Capítulo 14) e obstrução ou infarto intestinal.

Caquexia do Câncer

Muitos pacientes com câncer sofrem progressiva perda de gordura e massa corporal magra, associada a profunda fraqueza, anorexia e anemia — condição referida como *caquexia*. Existe alguma correlação entre o tamanho e a extensão da disseminação do câncer e a gravidade da caquexia. Entretanto, a caquexia não é causada pelas demandas nutricionais do tumor. Embora os pacientes com câncer com frequência sejam anoréxicos, a evidência atual indica que a caquexia resulta da ação de fatores solúveis, como as citocinas produzidas pelo tumor e pelo hospedeiro, e não da redução na ingestão alimentar. Em pacientes com câncer, o gasto calórico permanece alto, enquanto a taxa metabólica basal está aumentada, apesar da reduzida ingestão de alimentos. Isso está em contraste com a taxa metabólica mais baixa que ocorre como resposta adaptativa na inanição. A base dessas anormalidades metabólicas não é totalmente compreendida. Suspeita-se que o TNF produzido por macrófagos em resposta às células tumorais ou pelas próprias células tumorais seja o mediador da caquexia. O TNF suprime o apetite e inibe a ação da lipoproteína lipase, inibindo a liberação de ácidos graxos livres das lipoproteínas. Além disso, um fator mobilizador de proteína chamado fator indutor de proteólise, que causa a quebra das proteínas da musculatura esquelética pela via ubiquitina-proteossomo, foi detectado no soro de pacientes com câncer. Outras moléculas com ação lipolítica também foram encontradas. Não existe tratamento satisfatório para a caquexia do câncer a não ser a remoção da causa de base, o tumor.

Síndromes Paraneoplásicas

Os complexos sintomas que ocorrem em pacientes com câncer e que não podem ser prontamente explicados pela disseminação local ou distante do tumor ou pela elaboração de hormônios não nativos do tecido de origem do tumor são referidos como *síndromes paraneoplásicas*. Elas aparecem em 10-15% dos pacientes com câncer, e seu reconhecimento clínico é importante por várias razões:

- Tais síndromes podem representar a mais precoce manifestação de uma neoplasia oculta.
- Em pacientes afetados, as alterações patológicas podem estar associadas a significativa doença clínica, podendo até ser letais.
- O complexo de sintomas pode simular doença metastática, confundindo assim o tratamento.

As síndromes paraneoplásicas são diversas e estão associadas a muitos tumores diferentes (Tabela 5-5). *As mais comuns dessas síndromes são: hipercalcemia, síndrome de Cushing e endocardite trombótica não bacteriana*; as neoplasias associadas com mais frequência a essas e outras síndromes são os cânceres de pulmão e de mama, bem como as malignidades hematológicas. A hipercalcemia em pacientes com câncer é multifatorial, mas o mecanismo mais importante é a síntese de uma proteína relacionada ao hormônio paratireóideo (PTHrP) pelas células tumorais. Também estão implicados outros fatores derivados do tumor, como TGF-α, um fator polipeptídico ativador de osteoclastos, e a forma ativa da vitamina D. Outro possível mecanismo para a hipercalcemia é a doença metastática osteolítica disseminada do osso; note-se, porém, que *a hipercalcemia resultante de metástases esqueléticas não é uma síndrome paraneoplásica*. A síndrome de Cushing que surge como um fenômeno paraneoplásico normalmente se relaciona à produção ectópica de ACTH ou de polipeptídeos semelhantes ao ACTH pelas células cancerosas, como ocorre em cânceres de pulmão de células pequenas. Às vezes, um tumor induz várias síndromes concomitantemente. Por exemplo, carcinomas broncogênicos podem elaborar produtos idênticos ao ACTH ou ter os efeitos desse hormônio, de hormônio antidiurético, hormônio paratireóideo, serotonina, gonadotrofina coriônica humana e de outras substâncias ativas.

As síndromes paraneoplásicas também podem manifestar-se como hipercoagulabilidade, levando à trombose venosa e à endocardite trombótica não bacteriana (Capítulo 10). Outras manifestações são o baqueteamento dos dedos e a osteoartropatia hipertrófica em pacientes com carcinoma de pulmão (Capítulo 12). Outros ainda são discutidos na consideração dos cânceres dos vários órgãos do corpo.

Graduação e Estadiamento do Câncer

Métodos para quantificar a provável agressividade clínica de determinada neoplasia e sua aparente extensão e disseminação em cada paciente são necessários para fazer um prognóstico acurado e comparar os resultados finais de vários protocolos de tratamento. Por exemplo, os resultados de se tratar adenocarcinomas tireóideos altamente diferenciados localizados na glândula tireoide provavelmente serão diferentes daqueles obtidos com o tratamento de cânceres de tireoide altamente anaplásicos que invadiram os órgãos do pescoço.

A *graduação* do câncer tenta estabelecer alguma estimativa de sua agressividade ou nível de malignidade com base na diferenciação citológica das células tumorais, assim como no número de mitoses dentro do tumor. Pode-se classificar o câncer em graus I, II, III ou IV em ordem de anaplasia crescente. Os critérios para os graus individuais variam com cada forma de neoplasia e não são detalhados aqui. As dificuldades em estabelecer critérios distintos levaram, em alguns casos, a caracterizações descritivas (p. ex., "adenocarcinomas bem diferenciados sem evidência de invasão vascular ou linfática" ou "sarcoma altamente anaplásico com extensa invasão vascular").

O *estadiamento* dos cânceres baseia-se no tamanho da lesão primária, extensão de sua disseminação para linfonodos regionais e presença ou ausência de metástases. Essa avaliação normalmente baseia-se em exames clínicos e radiográficos (tomografia computadorizada e ressonância magnética) e, em alguns casos, em exploração cirúrgica. Dois métodos de estadiamento estão em uso atualmente: o sistema TNM (*T*, tumor primário; *N*, envolvimento de linfonodo regional; *M*, metástases) e o sistema AJC (American Joint Committee). No *sistema TNM*, T1, T2, T3 e T4 descrevem o tamanho crescente da lesão primária; N0, N1, N2 e N3 indicam avanço progressivo do envolvimento nodal, e M0 e M1 refletem ausência e presença, respectivamente, de metástases distantes. No *método AJC*, os cânceres dividem-se em estádios 0 a IV, incorporando o tamanho de lesões primárias e a presença de disseminação nodal e metástases distantes. Em capítulos subsequentes são citados exemplos desses dois sistemas de estadiamento. Note-se que, *quando comparado à graduação, o estadiamento se comprovou de maior valor clínico*.

Tabela 5-5 Síndromes Paraneoplásicas

Síndrome Clínica	Principais Formas de Neoplasia	Mecanismo(s) Causador(es)/Agente(s)
Endocrinopatias		
Síndrome de Cushing	Carcinoma de pulmão de células pequenas Carcinoma pancreático Tumores neurais	ACTH ou substância semelhante ao ACTH
Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético	Carcinoma de pulmão de células pequenas; neoplasias intracranianas	Hormônio antidiurético ou hormônio atrial natriurético
Hipercalcemia	Carcinoma de pulmão de células escamosas Carcinoma de mama Carcinoma renal Leucemia/linfoma de células T adultas Carcinoma de ovário	Proteína relacionada ao hormônio paratireóideo, TGF-α, TNF, IL-1
Hipoglicemia	Fibrossarcoma Outros sarcomas mesenquimais Carcinoma hepatocelular	Insulina ou substância semelhante à insulina
Síndrome carcinoide	Adenoma bronquial (carcinoide) Carcinoma pancreático Carcinoma gástrico	Serotonina, bradicinina
Policitemia	Carcinoma renal Hemangioma cerebelar Carcinoma hepatocelular	Eritropoietina
Síndrome de Nervo e Músculo		
Miastenia	Carcinoma broncogênico, timoma	Imunológico
Desordens dos sistemas nervoso periférico e central	Carcinoma de mama, teratoma	
Desordens Dermatológicas		
Acantose *nigricans*	Carcinoma gástrico Carcinoma de pulmão Carcinoma uterino	Imunológico; secreção do fator de crescimento epidérmico
Dermatomiosite	Carcinoma broncogênico e de mama	Imunológico
Alterações Ósseas, Articulares e de Tecido Mole		
Osteoartropatia hipertrófica e baqueteamento dos dedos	Carcinoma broncogênico	Desconhecido
Alterações Vasculares e Hematólogicas		
Trombose venosa (fenômeno de Trousseau)	Carcinoma pancreático Carcinoma broncogênico Outros cânceres	Produtos tumorais (mucinas que ativam a coagulação)
Endocardite trombótica não bacteriana	Cânceres avançados	Hipercoagulabilidade
Anemia	Timoma	Imunológico
Outras		
Síndrome nefrótica	Vários cânceres	Antígenos tumorais, imunocomplexos

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; IL-l, interleucina 1; TGF-α, fator de transformação de crescimento; TNF, fator de necrose tumoral.

RESUMO

Aspectos Clínicos de Tumores

- A *caquexia*, definida como a perda progressiva de gordura e massa magra corporal, acompanhada por profunda fraqueza, anorexia e anemia, é causada pela liberação de citocinas do tumor ou do hospedeiro.
- As síndromes paraneoplásicas, definidas como sintomas sistêmicos que não podem ser explicados pela disseminação tumoral ou pelos hormônios apropriados ao tecido, são causadas pela produção ectópica e secreção de substâncias bioativas, como ACTH, PTHRP ou TGF-α.
- A graduação dos tumores é determinada pela aparência citológica e baseia-se na ideia de que o comportamento e a diferenciação estão relacionados, tendo os tumores mal diferenciados um comportamento mais agressivo.
- O estadiamento, determinado por exploração cirúrgica ou imagens, baseia-se no tamanho, local e disseminação para linfonodos regionais e metástases distantes. O estadiamento tem maior valor clínico que a graduação.

Diagnóstico Laboratorial do Câncer

Métodos Morfológicos

Na maioria dos casos, o diagnóstico laboratorial do câncer não é difícil. As duas extremidades do espectro benigno-maligno não representam problemas; no meio, porém, está uma "terra de ninguém" onde é preciso pisar com muita cautela. Os clínicos tendem a subestimar as contribuições que fazem para o diagnóstico de uma neoplasia. Dados clínicos e radiológicos são inestimáveis para um diagnóstico patológico ótimo. As alterações induzidas por radiação na pele ou mucosa podem ser semelhantes às do câncer. As secções obtidas de uma fratura em cicatrização podem simular um osteossarcoma. A avaliação laboratorial de uma lesão pode ser apenas tão boa quanto a amostra submetida para exame. A amostra deve ser adequada, representativa e adequadamente preservada.

Várias abordagens à amostragem são disponibilizadas, incluindo excisão ou biópsia, aspiração com agulha fina e esfregaços citológicos. Quando não é possível a excisão de uma lesão, a seleção de um local apropriado para biópsia de uma grande massa requer a percepção de que as margens podem não ser representativas e grande parte do centro pode estar necrótica. Algumas vezes, é desejável solicitar o diagnóstico de secção congelada, como por exemplo na determinação da natureza de uma lesão de massa ou na avaliação dos linfonodos regionais em um paciente com câncer para detecção de metástases. Esse método, no qual uma amostra é rapidamente congelada e seccionada, permite a avaliação histológica em minutos. Em mãos experientes e competentes, o diagnóstico de secção congelada é acurado, mas há alguns casos especiais nos quais são necessários os melhores detalhes histológicos fornecidos pelos métodos rotineiros que consomem mais tempo. Nesses casos, é melhor esperar alguns dias, apesar das desvantagens, do que realizar uma cirurgia inadequada ou desnecessária.

A *aspiração com agulha fina* dos tumores é outra abordagem em amplo uso. Envolve a aspiração das células de uma massa, seguida pelo exame citológico do esfregaço. Esse procedimento é usado com mais frequência no caso de lesões prontamente palpáveis que afetam mama, tireoide, linfonodos e glândulas salivares. As modernas técnicas de imagens permitem a extensão do método para estruturas mais profundas, como fígado, pâncreas e linfonodos pélvicos. O uso dessa modalidade diagnóstica previne a cirurgia e seus riscos associados. Embora acarrete algumas dificuldades, como o pequeno tamanho da amostra e erros de amostragem, em mãos experientes ela pode ser confiável, rápida e útil.

Os *esfregaços citológicos* (*Papanicolaou*) proporcionam outro método para a detecção do câncer. Historicamente, essa abordagem é usada amplamente para a descoberta do carcinoma da cérvice, muitas vezes em estágio *in situ*, mas atualmente é usada para investigar muitas outras formas de malignidade suspeita, como carcinoma endometrial, carcinoma broncogênico, tumores de bexiga e próstata, bem como carcinomas gástricos; para a identificação das células tumorais em fluidos abdominais, pleurais, articulares e cerebroespinais; e, com menos frequência, para avaliação de outras formas de neoplasia. As células neoplásicas são menos coesas que outras e, portanto, são descartadas em fluidos ou secreções (Fig. 5-33). As células descartadas são avaliadas quanto às características de anaplasia indicativas de sua origem de um tumor. O gratificante controle do câncer cervical é o melhor testemunho do valor do método citológico.

A *imunocitoquímica* oferece um poderoso adjuvante ao exame histológico de rotina. A detecção de citoqueratina por

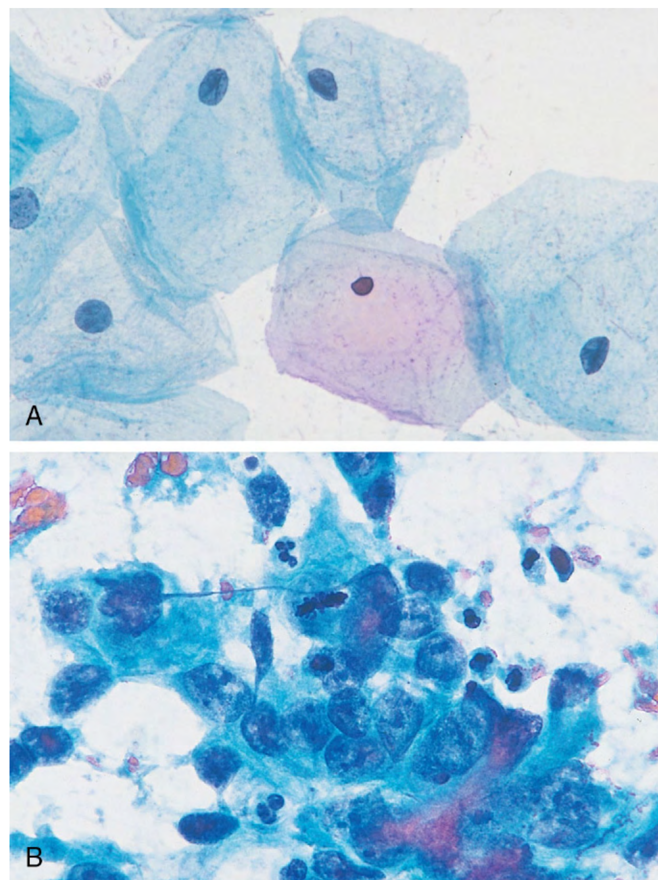


Figura 5-33 A, Esfregaço de Papanicolaou normal da cérvice uterina. Células grandes, planas, com pequenos núcleos, são típicas. **B,** Esfregaço anormal contendo uma lâmina de células malignas com grandes núcleos hipercromáticos. O pleomorfismo nuclear é evidente, e uma célula está em mitose. Observam-se alguns neutrófilos emaranhados, cujo tamanho é muito menor e com núcleos compactos, lobados.

(Cortesia do Dr. Richard M. DeMay, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

anticorpos monoclonais marcados com peroxidase aponta para um diagnóstico de carcinoma indiferenciado, em vez de um grande linfoma celular. Da mesma forma, a detecção de antígeno específico da próstata (PSA) em depósitos metastáticos por coloração imuno-histoquímica permite o diagnóstico definitivo de um tumor primário na próstata. A detecção imunocitoquímica de receptores estrogênicos permite prognosticar e direcionar a intervenção terapêutica nos cânceres de mama.

A *fluxocitometria* é usada rotineiramente na classificação de leucemias e linfomas. Nesse método, os anticorpos fluorescentes contra moléculas de superfície celular e antígenos de diferenciação são usados para obter o fenótipo de células malignas.

Marcadores Tumorais

Ensaios bioquímicos para enzimas associados a tumor, hormônios e outros marcadores tumorais no sangue não podem ser utilizados para o diagnóstico definitivo do câncer; mas podem ser testes de triagem úteis e, em alguns casos, têm utilidade na quantificação da resposta à terapia ou na detecção da recorrência da doença. A aplicação desses ensaios é considerada em muitas formas específicas de neoplasia discutidas em outros capítulos; assim, somente alguns exemplos são suficientes

neste capítulo. O PSA, empregado na triagem de adenocarcinoma de próstata, pode ser um dos marcadores tumorais usados com mais frequência e sucesso na prática clínica. Pode-se suspeitar de um carcinoma prostático quando níveis elevados de PSA são encontrados no sangue. Entretanto, a triagem de PSA também ressalta os problemas encontrados com o uso de praticamente todo marcador tumoral. Embora os níveis de PSA quase sempre estejam elevados no câncer, os níveis de PSA também podem estar elevados na hiperplasia prostática benigna (Capítulo 17). Além disso, não há nível de PSA que assegure que um paciente não tenha um câncer de próstata. *Assim, o teste de PSA sofre tanto de baixa sensibilidade como de baixa especificidade*. O ensaio de PSA é extremamente valioso, porém, para a detecção de doença residual ou recorrência após tratamento do câncer de próstata. Outros marcadores tumorais ocasionalmente usados na prática clínica incluem o antígeno carcinoembrionário (CEA), que é elaborado pelos carcinomas de cólon, pâncreas, estômago e mama, e a alfafetoproteína, que é produzida por carcinoma hepatocelular, restos do saco vitelino nas gônadas e, ocasionalmente, por teratocarcinomas e carcinomas de células embrionárias. Infelizmente, assim como o PSA, esses dois marcadores podem ser produzidos também em uma variedade de condições não neoplásicas. Assim, tanto os ensaios de CEA como os de alfafetoproteína não possuem a sensibilidade e a especificidade necessárias para a detecção precoce dos cânceres. Como ocorre com a triagem de PSA, eles ainda são particularmente úteis na detecção de recorrências após a excisão. Com a ressecção bem-sucedida do tumor, esses marcadores desaparecem do soro; seu reaparecimento geralmente significa o começo do fim. O CEA é discutido ainda no Capítulo 14, e a alfafetoproteína, no Capítulo 15.

Diagnóstico Molecular

Um número crescente de técnicas moleculares é usado para o diagnóstico de tumores e para prever seu comportamento.

- *Diagnóstico de malignidade*: Como cada célula T e B mostra um rearranjo exclusivo de seus genes receptores de antígenos, a detecção, baseada na reação em cadeia da polimerase (PCR), do receptor de célula T ou de genes de imunoglobulina permite a distinção entre proliferações monoclonais (neoplásticas) e policlonais (reativas). Muitas neoplasias hematopoiéticas, assim como alguns tumores sólidos, são definidas por translocações específicas, assim o diagnóstico pode ser feito pela detecção de tais translocações. Por exemplo, a hibridização por fluorescência *in situ* (FISH) ou a análise por PCR (Capítulo 6) pode ser usada para detectar translocações características do sarcoma de Ewing e de várias leucemias e linfomas. A detecção baseada em PCR de transcritos de *BCR-ABL* produz o diagnóstico molecular da leucemia mieloide crônica.
- *Prognóstico e comportamento:* Certas alterações genéticas estão associadas a mau prognóstico e, portanto, a presença dessas alterações determina a terapia subsequente do paciente. Os métodos FISH e PCR podem ser usados para detectar a amplificação de oncogenes, como *HER2/NEU* e *NMYC*, que produzem prognóstico e informações terapêuticas para cânceres de mama e neuroblastomas.
- *Detecção de doença residual mínima:* Outro uso emergente das técnicas moleculares é na detecção de doença residual mínima após o tratamento. Por exemplo, a detecção de transcritos de *BCR-ABL* pelo ensaio PCR confere uma medida da doença residual em pacientes tratados de leucemia mieloide crônica. O reconhecimento de que praticamente todos os tumores avançados estão associados a células tumorais circulantes intactas e produtos derivados dos tumores (p. ex., DNA do tumor) levou ao interesse em acompanhar a carga tumoral por meio de exames de sangue sensíveis.
- *Diagnóstico de predisposição hereditária ao câncer*: A mutação na linhagem germinativa de vários genes supressores de tumor, como *BRCA1*, aumenta o risco do paciente para o desenvolvimento de certos tipos de câncer. Assim, a detecção desses alelos mutados pode permitir que o paciente e o médico planejem um protocolo agressivo de triagem, assim como uma oportunidade para a cirurgia profilática. Além disso, tal detecção permite o aconselhamento genético dos parentes em risco.
- *Tomada de decisão terapêutica*: Número crescente de terapias que visam diretamente às mutações específicas está sendo desenvolvido e, portanto, a detecção dessas mutações em um tumor pode guiar o desenvolvimento da terapia direcionada, conforme é discutido posteriormente. Atualmente está se tornando evidente que certas mutações que podem se tornar alvos podem transgredir as categorias morfológicas. Por exemplo, as mutações da ALK quinase, originalmente descritas em um subgrupo de linfomas de células T, também foram identificadas em uma pequena porcentagem de carcinomas de células não pequenas e neuroblastomas. Estudos clínicos demonstraram que os cânceres de pulmão com mutações de ALK respondem aos inibidores de ALK, enquanto em outros cânceres de pulmão isso não ocorre, levando à recente aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) dos inibidores de ALK para uso em pacientes com câncer de pulmão "com ALK mutada". Outro exemplo recente, drástico, da terapia molecularmente "elaborada" é vista no melanoma, em que os tumores com uma substituição da valina por glutamato no aminoácido 600 (V600E) da serina/treonina quinase, BRAF, respondem bem à inibição de BRAF, enquanto os melanomas sem essa mutação não mostram qualquer resposta. De algum interesse é que a mutação V600E também está presente em um subgrupo de cânceres de cólon, em certos cânceres tireóideos, em 100% das leucemias de células pilosas e na histiocitose de Langerhans (Fig. 5-34). Esses tumores são morfologicamente diversos e têm origens celulares distintas, mas compartilham idênticas lesões oncogênicas em uma via comum de pró-crescimento.

Perfil Molecular dos Tumores

O perfil molecular dos tumores pode ser efetuado tanto em nível de RNAm como de sequenciamento nucleotídico. A seguir é feita a descrição de cada um deles.

Perfil de Expressão

Essa técnica permite mensurações simultâneas dos níveis de expressão de vários milhares de genes. Seu princípio, a chamada tecnologia de *chip* genético, é ilustrado na Figura 5-35 e descrito brevemente aqui.

Como se pode observar, o processo começa pela extração de RNAm de duas fontes (p. ex., normais ou malignos, normais e pré-neoplásicos ou de dois tumores do mesmo tipo histológico). As cópias do DNA complementar (DNAc) são sintetizadas *in vitro* com nucleotídeos rotulados com fluorescência. As fitas de DNA rotuladas com fluorescência são hibridizadas para sondas de DNA *probes* específicos da sequência ligados a um suporte sólido, como um *chip* de silicone. Um *chip* de 1 cm^2 pode conter milhares de *probes* arranjados em uma série de colunas e séries. Após a hibridização, imagens a *laser* de alta resolução detectam os sinais fluorescentes de cada um dos *spots*. A intensidade da fluorescência de cada *spot* é proporcional ao nível da expressão

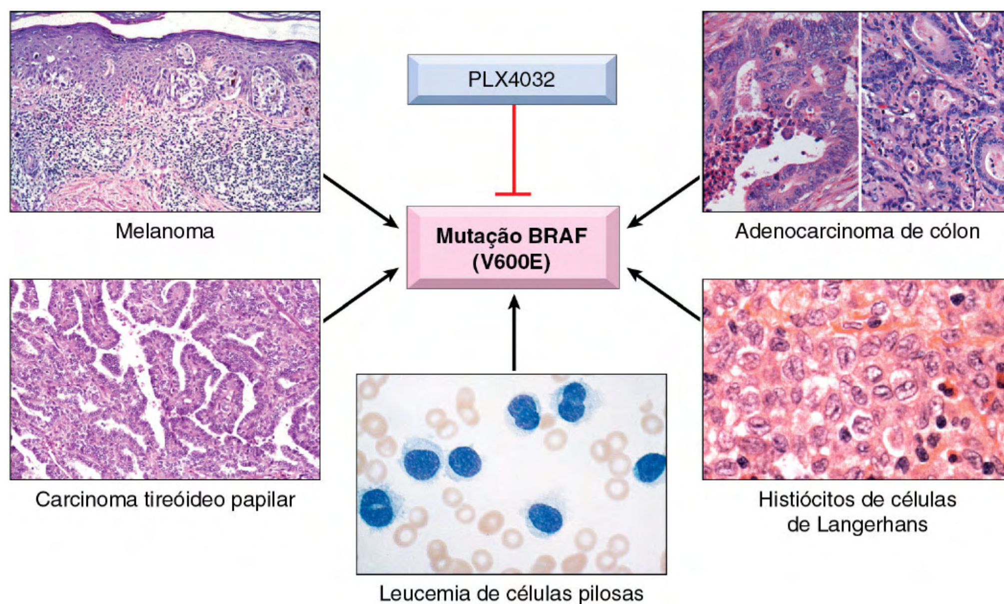


Figura 5-34 Diversos tipos de tumor que compartilham uma mutação comum, BRAF (V600E), podem ser candidatos aos tratamentos com a mesma droga, chamada PLX4032.

do RNAm original usado para sintetizar o DNAc hibridizado para aquele *spot*. Para cada amostra, portanto, obtém-se nível de expressão de milhares de genes e, com o uso de instrumentos de bioinformática, podem ser comparados os níveis relativos de expressão genética em diferentes amostras. Em essência, um perfil molecular é gerado para cada tecido analisado.

Essa análise revelou que linfomas de células B grandes com fenótipos idênticos (Capítulo 11) de diferentes pacientes são heterogêneos em relação à sua expressão genética e taxas de sobrevivência. Abordagens semelhantes estão sendo exploradas agora em outros cânceres, como os cânceres de mama e os melanomas.

Sequenciamento Genético Completo

A progressão e o desenvolvimento de tecnologias de sequenciamento da próxima geração prometem uma análise até mais profunda dos tumores. Os avanços em tais tecnologias estão ultrapassando atualmente a famosa lei de Moore dos microprocessadores. O sequenciamento de todo o genoma de um tumor, que há alguns anos apenas levaria meses e custaria milhões de dólares, atualmente leva dias e custa alguns milhares de dólares. As sequências de todos os genomas tumorais, quando comparadas às do genoma normal do mesmo paciente, podem revelar todas as alterações somáticas presentes em um tumor.

Recentes resultados de análises genômicas dos tumores revelaram que tumores individuais podem conter desde algumas poucas mutações somáticas (certas leucemias da infância) a dezenas de milhares de mutações, sendo a maior carga mutacional encontrada em cânceres associados à exposição mutagênica, como o câncer de pulmão e o câncer de pele. Entre eles há dois tipos de mutações: (1) aquelas que subvertem o controle normal e (2) aquelas sem efeito sobre o fenótipo celular. O primeiro grupo de mutações é referido como *mutações impulsionadoras* porque podem impulsionar o processo neoplásico e, portanto, poderiam ser alvos terapêuticos. O outro grupo de mutações quase sempre cai nas regiões não codificadoras do genoma ou seu efeito sobre o crescimento é neutro, não conferindo qualquer vantagem ou desvantagem. Tais mutações são chamadas de *mutações passageiras*. Elas resultam da instabilidade genômica das células cancerosas e estão simplesmente "correndo lado a lado".

Em geral, as mutações impulsionadoras são recorrentes e estão presentes em substancial porcentagem de pacientes com determinado câncer. Assim, por exemplo, os genes de fusão *BCR-ABL* estão presentes em todos os casos de leucemia mielógena crônica, enquanto a proteína de fusão é um excelente alvo de droga. Contudo, as mutações impulsionadoras podem estar presentes em apenas um subgrupo de tumores de determinado tipo. Por exemplo, aproximadamente 4% dos cânceres de pulmão de células pequenas abrigam um gene de fusão da tirosina quinase *EML4-ALK*; como já mencionado, nesses casos relativamente raros, o paciente responde bem aos inibidores ALK. Uma complicação adicional é que algumas mutações passageiras, no entanto, têm papéis importantes na resistência à droga. Por exemplo, as mutações em BCR-ABL que conferem resistência ao imatinibe na leucemia mielógena crônica estão presentes como mutações passageiras em raros clones antes de iniciar a terapia. Por conferirem uma poderosa vantagem seletiva, essas mutações são convertidas de passageiras em impulsionadoras em face da farmacoterapia; suspeita-se que a instabilidade genômica das células cancerosas lance as sementes da resistência por meio de cenários semelhantes em muitos tipos de tumores. Além disso, em alguns casos, várias mutações distintas e relativamente incomuns convergem para a mesma via, (como a resistência à apoptose) e contribuem para o fenótipo do câncer. Portanto, é relevante categorizar as mutações com base em sua capacidade de impulsionar as células ao longo das vias "características do câncer".

Espera-se que a identificação de todas as mutações com potencial para se tornarem alvos em cada tumor individual dê um novo foco ao tratamento dos tumores que se desloca do tecido de origem para a lesão molecular, visto que estão sendo desenvolvidas drogas cujos alvos são mutações específicas (Fig. 5-36). Essa abordagem representa uma modificação no paradigma da

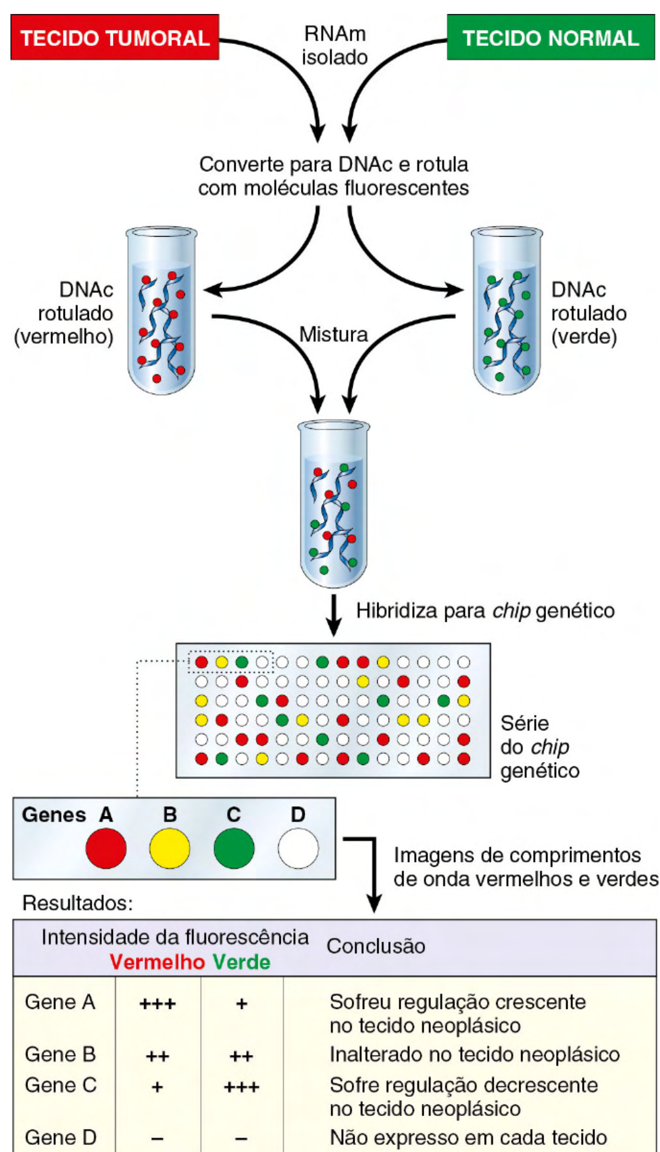


Figura 5-35 Análise de *microarray* de DNA complementar (DNAc). O RNA mensageiro (RNAm) é extraído das amostras reversas transcritas para DNAc e marcado com moléculas fluorescentes. No caso ilustrado, as moléculas fluorescentes *vermelhas* foram usadas para o DNAc normal, e moléculas *verdes* foram usadas para o DNAc tumoral. Os DNAcs rotulados são misturados e aplicados a um *chip* genético, que contém milhares de sondas de DNA *probes* que representam os genes conhecidos. Os DNAcs hibridizam-se para *spots* que contêm sequências complementares. A hibridização é detectada por escaneamento a *laser* do *chip* e os resultados são lidos em unidades de intensidade de fluorescência vermelha ou verde. No exemplo mostrado, o *spot A* tem alta fluorescência *vermelha*, indicando número maior de DNAcs proveniente de células neoplásicas hibridizadas para o gene A. Assim, o gene parece ter sofrido regulação crescente nas células tumorais.
(Cortesia do Dr. Robert Anders, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

classificação e terapia dos tumores. Talvez, no futuro, o grupo diversificado de tumores que sofrem uma mutação comum, como BRAF, seja classificado como BRAFomas (Fig. 5-34), em vez dos tipos individuais baseados na morfologia ou na célula de origem!

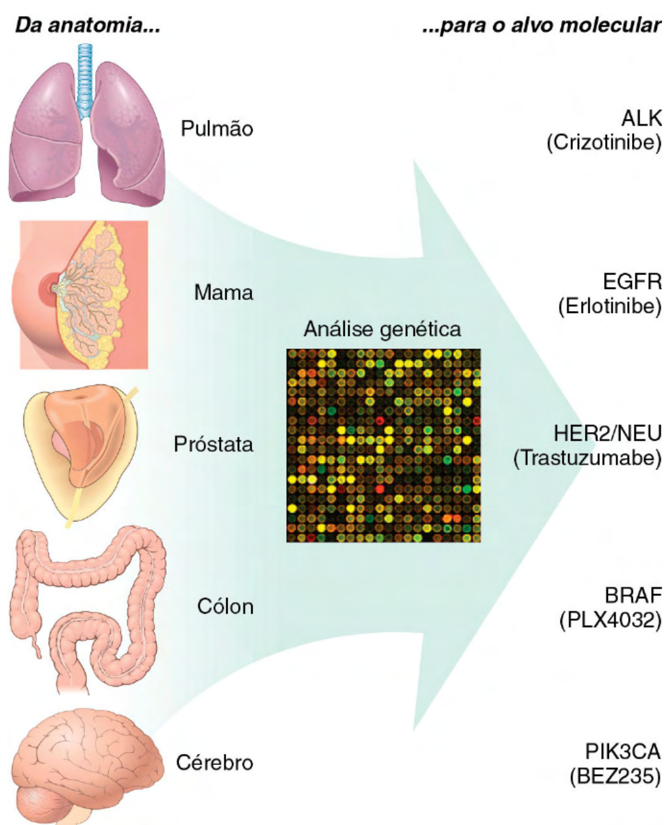


Figura 5-36 Alteração de paradigma: classificação de câncer de acordo com os alvos terapêuticos em vez de célula de origem e morfologia.

RESUMO

Diagnóstico Laboratorial do Câncer

- Existem várias abordagens à amostragem para o diagnóstico dos tumores, incluindo excisão, biópsia, aspiração com agulha fina e esfregaços citológicos.
- Estudos de imuno-histoquímica e fluxocitometria ajudam no diagnóstico e na classificação dos tumores porque diferentes padrões de expressão da proteína definem diferentes entidades.
- As proteínas liberadas pelos tumores no soro, como PSA, podem ser usadas para a triagem do câncer em populações e para monitorar a recorrência após o tratamento.
- As análises moleculares são usadas para determinar o diagnóstico, o prognóstico, a detecção de doença residual mínima e o diagnóstico da predisposição hereditária ao câncer.
- O perfil molecular do tumor por séries de DNAc e o sequenciamento podem determinar a expressão de grandes segmentos do genoma e catalogar todas as mutações do genoma tumoral, sendo portanto úteis na estratificação molecular de tumores idênticos sob outros aspectos ou daqueles com histogênese distinta que compartilham uma mutação, para fins de tratamento e prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

Ahmed Z, Bicknell R: Angiogenic signalling pathways. Methods Mol Biol 467:3-24, 2009. *[Discussion of many signaling pathways in angiogenesis.]*

Artandi SE, DePinho RA: Telomeres and telomerase in cancer. Carcinogenesis 31:9-18, 2010. *[Review discussing the importance of telomeres and telomerase.]*

Barrallo-Gimeno A, Nieto MA: The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. Development 132:3151-3161, 2005. *[Discussion of the genes involved in epithelial-mesenchymal transition in cancer.]*

Berx G, van Roy F: Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol 1:a003129, 2009. *[Review discussing the role of cadherins and contact inhibition in cancer.]*

Bierie B, Moses HL: Tumour microenvironment: TGFbeta: the molecular Jekyll and Hyde of cancer. Nat Rev Cancer 6:506-520, 2006. *[Review discussing the tumor-suppressive and tumor-promoting effects of TGF-β.]*

Burkhart DL, Sage J: Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. Nat Rev Cancer 8:671-682, 2008. *[Review of* Rb *function.]*

Ciccia A, Elledge SJ: The DNA damage response: making it safe to play with knives. Mol Cell 40:179-204, 2010. *[Review discussing the DNA damage response.]*

Coghlin C, Murray GI: Current and emerging concepts in tumour metastasis. J Pathol 222:1-15, 2010. *[Discussion of current concepts in metastasis.]*

Collado M, Serrano M: Senescence in tumours: evidence from mice and humans. Nat Rev Cancer 10:51-57, 2010. *[Update on mechanisms of senescence.]*

Feron O: Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. Radiother Oncol 92:329-333, 2009. *[An account of the reemergence and molecular pathways of reprogramming of energy metabolism in cancer.]*

Grivennikov SI, Greten FR, Karin M: Immunity, inflammation, and cancer. Cell 140:883-899, 2010. *[A summary of the links between inflammation and the development of cancer.]*

Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer (2011): the next generation. Cell 144:646-674, 2011. *[Reexamination of the hallmarks of cancer.]*

Junttila MR, Evan GI: p53—a jack of all trades but master of none. Nat Rev Cancer 9:821-829, 2009. *[Update summarizing p53 function.]*

Kalluri R, Zeisberg M: Fibroblasts in cancer. Nat Rev Cancer 6:392-401, 2006. *[Review discussing the role of stroma in cancer.]*

Mathew R, Karantza-Wadsworth V, White E: Role of autophagy in cancer. Nat Rev Cancer 7:961-967, 2007. *[A discussion of the mechanisms of autophagy.]*

Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD: Genomic instability—an evolving hallmark of cancer. Nat Rev Mol Cell Biol 11:220-228, 2010. *[Review on mechanisms of genomic instability, an enabler of malignancy.]*

Perona R: Cell signalling: growth factors and tyrosine kinase receptors. Clin Transl Oncol 8:77-82, 2006. *[Update on signaling pathways in cancer.]*

Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA: The cancer genome. Nature 458:719-724, 2009. *[Excellent summary of next-generation sequencing technologies and their application to cancer.]*

Willis SN, Adams JM: Life in the balance: how BH3-only proteins induce apoptosis. Curr Opin Cell Biol 17:617-625, 2005. *[A review of the mechanisms of apoptosis.]*

Witsch E, Sela M, Yarden Y: Roles for growth factors in cancer progression. Physiology (Bethesda) 25:85-101, 2010. *[An update on the role of growth factors in cancer.]*

CAPÍTULO

6 Doenças Genéticas e Pediátricas

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

DOENÇAS GENÉTICAS

A conclusão do projeto do genoma humano foi um evento marcante no estudo das doenças humanas. Hoje já está estabelecido que os seres humanos têm apenas cerca de 25.000 genes codificadores de proteínas, bem menos do que os 100.000 anteriormente estimados e quase a metade do número da espécie de um arroz inferior (*Oryza sativa*)! A descoberta dessa "arquitetura genética" promete desvendar segredos sobre doenças humanas hereditárias e adquiridas, já que, no final, todas elas envolvem mudanças na estrutura e expressão dos genes. Por exemplo, o projeto do genoma humano custou aproximadamente três bilhões de dólares e levou muitos anos para ser concluído; atualmente, as tecnologias de sequenciamento de alto rendimento podem fazer o mesmo trabalho em poucas semanas por menos de US$10.000. A rapidez e os custos menores de sequenciamento do DNA estão facilitando cada vez mais a aplicação de uma "medicina personalizada" ao tratamento do câncer e de outras doenças com componente genético.

Na medida em que vários distúrbios pediátricos são de origem genética, as doenças pediátricas e do desenvolvimento serão discutidas em conjunto com as doenças genéticas neste capítulo. Entretanto, *é preciso ter em mente que nem todos os distúrbios genéticos se manifestam na fase de lactente e na infância e, por outro lado, muitas doenças pediátricas não são de origem genética.* Esta última categoria pertence a doenças decorrentes da imaturidade dos sistemas corporais. Nesse contexto, é importante esclarecer três termos comumente usados: hereditário(a), familiar e congênito(a). Distúrbios *hereditários*, por definição, originam-se de

um dos progenitores, são transmitidos nos gametas ao longo de gerações e, portanto, são *familiares*. O termo *congênito* implica simplesmente "presente ao nascimento". É importante observar que algumas doenças congênitas não são genéticas (p. ex., sífilis congênita). Por outro lado, nem todas as doenças genéticas são congênitas: a expressão da doença de Huntington, por exemplo, só começa depois da terceira ou quarta década de vida.

NATUREZA DAS ANOMALIAS GENÉTICAS QUE CONTRIBUEM PARA DOENÇAS HUMANAS

Existem diversos tipos de anomalias genéticas que afetam a estrutura e a função de proteínas, perturbando a homeostase celular e contribuindo para as doenças.

Mutações em Genes Codificadores de Proteínas

Como já sabemos bem, o termo *mutação* refere-se a mudanças permanentes no DNA. As que afetam as células germinativas são transmitidas à prole e podem dar origem a doenças hereditárias. Mutações nas células somáticas não são transmitidas à prole, mas são importantes na causa de cânceres e algumas malformações congênitas.

Detalhes de mutações específicas e seus efeitos serão discutidos em conjunto com distúrbios relevantes ao longo deste livro. A seguir, temos alguns exemplos comuns de mutações genéticas e seus efeitos:

- *Mutações de ponto* (*ou pontuais*) resultam da substituição da base de um único nucleotídeo por uma base diferente, resultando na substituição de um aminoácido por outro na proteína. A mutação na cadeia beta da globina na hemoglobina, que dá origem à anemia falciforme, é um excelente exemplo de mutação de ponto que altera a expressão do código genético. Essas mutações são chamadas, às vezes, de *mutações de sentido errado* (*misessense*).
- Por outro lado, algumas mutações de ponto podem alterar o códon de um aminoácido para um códon de terminação, ou *códon de parada*. Essas mutações "sem sentido" (*nonsense*) interrompem a translação e, na maioria dos casos, os RNAs são rapidamente degradados, um fenômeno denominado decaimento mediado por mutações sem sentido, de forma que pouca ou nenhuma proteína é formada.
- *Mutações do quadro de leitura* (*framework*) ocorrem quando a inserção ou a supressão de um ou dois pares de bases altera o quadro de leitura da fita do DNA.
- *Mutações de repetição de trinucleotídeos* pertencem a uma categoria especial, pois essas mutações são caracterizadas pela amplificação de uma sequência de três nucleotídeos. Embora a sequência de nucleotídeo específica varie com distúrbios diferentes, todas as sequências afetadas compartilham dos nucleotídeos guanina (G) e citosina (C). Por exemplo, na síndrome do X frágil, prototípica dessa categoria de distúrbios, existem 200-4.000 repetições em *tandem* da sequência CGG dentro de um gene denominado *FMR1*. Nas populações normais, o número de repetições é pequeno, em média 29. As expansões das sequências de nucleotídeos impedem a expressão normal do gene *FMR1*, dando origem, assim, ao retardo mental. Outro aspecto distinto das mutações de repetição de trinuclotídeos é que elas são dinâmicas (isto é, o grau de amplificação aumenta durante a gametogênese). Essas características, discutidas em mais detalhes posteriormente neste capítulo, influenciam o padrão de hereditariedade e as manifestações fenotípicas das doenças causadas por essa classe de mutações.

Alterações em Outros Genes Codificadores de Proteínas que não Mutações

Além das alterações na sequência do DNA, os genes codificadores também podem sofrer variações estruturais, como mudanças no número de cópias (amplificações ou deleções) ou translocações, resultando em ganho ou perda aberrante da função proteica. Assim como ocorre com as mutações, mudanças estruturais podem ocorrer na linha germinativa ou ser adquiridas em tecidos somáticos. Em muitos casos, alterações patogênicas na linha germinativa podem envolver uma porção contígua de um cromossomo, em vez de um único gene, como na síndrome de microdeleção 22q, discutida posteriormente. Com a crescente disponibilidade de tecnolologias de arranjos (*arrays*) dos genes para estimar a variação genômica do número de cópias do DNA em resolução muito alta, hoje conhecemos alterações estruturais patogênicas em distúrbios comuns como o autismo. Os cânceres, com frequência, contêm alterações estruturais adquiridas somaticamente, incluindo amplificações, deleções e translocações. O chamado cromossomo Filadéfia — translocação t(9:22) entre os genes *BCR* e *ABL* na leucemia mielógena crônica (Capítulo 11) — é um exemplo clássico.

Variações na Sequência e no Número de Cópias (Polimorfismos)

Uma revelação surpreendente do recente progresso na genômica é que, em média, quaisquer dois indivíduos compartilham acima de 99,5% de suas sequências de DNA. Portanto, a diversidade notável dos seres humanos está codificada em menos de 0,5% do nosso DNA. Embora pouco quando comparado às sequências totais de nucleotídeos, esse 0,5% representa cerca de 15 milhões de pares de bases. As duas formas mais comuns de variações no DNA (polimorfismos) no genoma humano são polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e variações do número de cópias (CNVs).

- SNPs representam variações nas posições do nucleotídeo único isolado e são quase sempre bialélicas (isto é, existe uma de apenas duas escolhas em determinado local dentro da população, como A ou T). Um grande esforço foi dedicado para mapear os SNPs do genoma humano. Esses trabalhos identificaram mais de seis milhões de SNPs na população humana, muitos dos quais exibem grande variação em frequência em populações diferentes. Os SNPs podem ocorrer em qualquer lugar no genoma — nos éxons, íntrons ou regiões intergênicas —, porém menos de 1% dos SNPs ocorrem em regiões codificadoras. Essas variações na sequência de codificação são importantes, já que poderiam alterar o produto genético e predispor a uma diferença fenotípica ou a uma doença. Bem mais comumente, entretanto, o SNP é apenas um marcador co-herdado com um gene associado a uma doença em consequência de proximidade física. Uma outra forma de expressar isso é dizer que o SNP e o fator genético causador são um desequilíbrio de ligação. Há esperanças de que grupos de SNPs possam servir como marcadores confiáveis do risco de doenças multigênicas complexas como diabetes tipo II e hipertensão, e que, ao identificarmos tais variantes, possamos desenvolver estratégias para a prevenção de doenças (discutidas posteriormente).
- As CNVs são uma forma recentemente identificada de variação genética consistindo em números diferentes de grandes faixas contíguas de DNA desde 1.000 pares de bases a milhões de pares de bases. Em alguns casos, esses locais são, assim como os SNPs, bilélicos e simplesmente duplicados ou deletados em uma subsérie da população. Em outros casos, existem

reorganizações do material genômico, com múltiplos alelos na população humana. As estimativas atuais são de que os CNVs são responsáveis por uma diferença entre 5-24 milhões de pares de bases de sequência entre dois indivíduos quaisquer. Aproximadamente 50% dos CNVs envolvem sequências de genes codificadores; assim, os CNVs podem ser a base de uma grande porção da diversidade fenotípica humana. Existe uma representação excessiva significativa de determinadas famílias de genes em regiões afetadas por CNVs, incluindo genes envolvidos no sistema imune e no sistema nervoso. Considera-se que a diversidade no número de cópias nessas famílias de genes tenha sofrido forte seleção evolutiva, já que aumentariam a adaptação a fatores ambientais mutáveis.

Mudanças Epigenéticas

Mudanças *epigenéticas* são as que envolvem modulação da expressão do gene ou da proteína na ausência de alterações na sequência do DNA (isto é, mutação) ou na estrutura do gene codificador. A regulação epigenética é de importância fundamental durante o desenvolvimento, bem como na homeostase dos tecidos totalmente desenvolvidos. Um mecanismo central da regulação epigenética é por meio de alterações na metilação de resíduos de citosina nos promotores dos genes — promotores altamente metilados tornam-se inacessíveis à RNA polimerase, levando ao silenciamento transcricional. A metilação no promotor e o silenciamento de genes de supressão tumoral (Capítulo 5) são comumente observados em muitos cânceres humanos, levando ao crescimento e à proliferação celular descontrolados. Outro importante fator na regulação epigenética da transcrição envolve a família das *proteínas histonas*, componentes de estruturas denominadas nucleossomos, em torno das quais o DNA se enovela. As proteínas histonas sofrem uma variedade de modificações reversíveis (p. ex., metilação, acetilação) que afetam a estrutura secundária e terciária do DNA e, assim, a transcrição genética. Como esperado, anomalias na modificação das histona são observadas em muitas doenças adquiridas, como o câncer, levando à desregulação transcricional. O silenciamento epigenético fisiológico durante o desenvolvimento é denominado *imprinting* (impressão), e distúrbios de *imprinting* serão discutidos posteriormente.

Alterações nos RNAs não Codificadores

Vale a pena observar que até recentemente o principal foco da pesquisa genética era a descoberta de genes que codificam proteínas. Entretanto, estudos recentes indicam que um número muito grande de genes não codifica proteínas. Ao contrário, produtos não codificados desses genes — denominados "RNAs não codificadores (ncRNAs)" — têm funções reguladoras importantes. Embora existam muitas famílias distintas de ncRNAs, discutiremos aqui apenas dois exemplos: pequenas moléculas de RNA denominadas *microRNAs* (*miRNAs*) e *RNAs não codificadores longos* (*lncRNAs*) (estes últimos reunindo ncRNAs >200 mucleotídeos de comprimento). Os miRNAs, diferentemente dos RNAs mensageiros, não codificam proteínas, mas exibem a translação de mRNAs- alvo em suas proteínas correspondentes. O silenciamento pós-transcricional da expressão do gene pelo miRNA encontra-se preservado em todas as formas vivas, desde plantas até humanos, e trata-se, portanto, de um mecanismo fundamental da regulação genética. Devido à sua profunda influência na regulação genética, os miRNAs vêm assumindo importância central nos trabalhos visando a elucidar as vias do desenvolvimento normal, bem como em condições patológicas, como o câncer. Andrew Fire e Craig Mello receberam o Prêmio Nobel em fisiologia/medicina em 2006 por seus trabalhos em miRNAs.

De acordo com as estimativas atuais, existem aproximadamente 1.000 genes nos seres humanos que codificam miRNAs. A transcrição de genes miRNAs produz um transcrito de miRNA primário (pri-miRNA), que é processado no interior do núcleo para formar uma outra estrutura denominada pré-miRNA (Fig. 6-1). Com o auxílio de proteínas transportadoras específicas, o pré-miRNA é exportado para o citoplasma. O

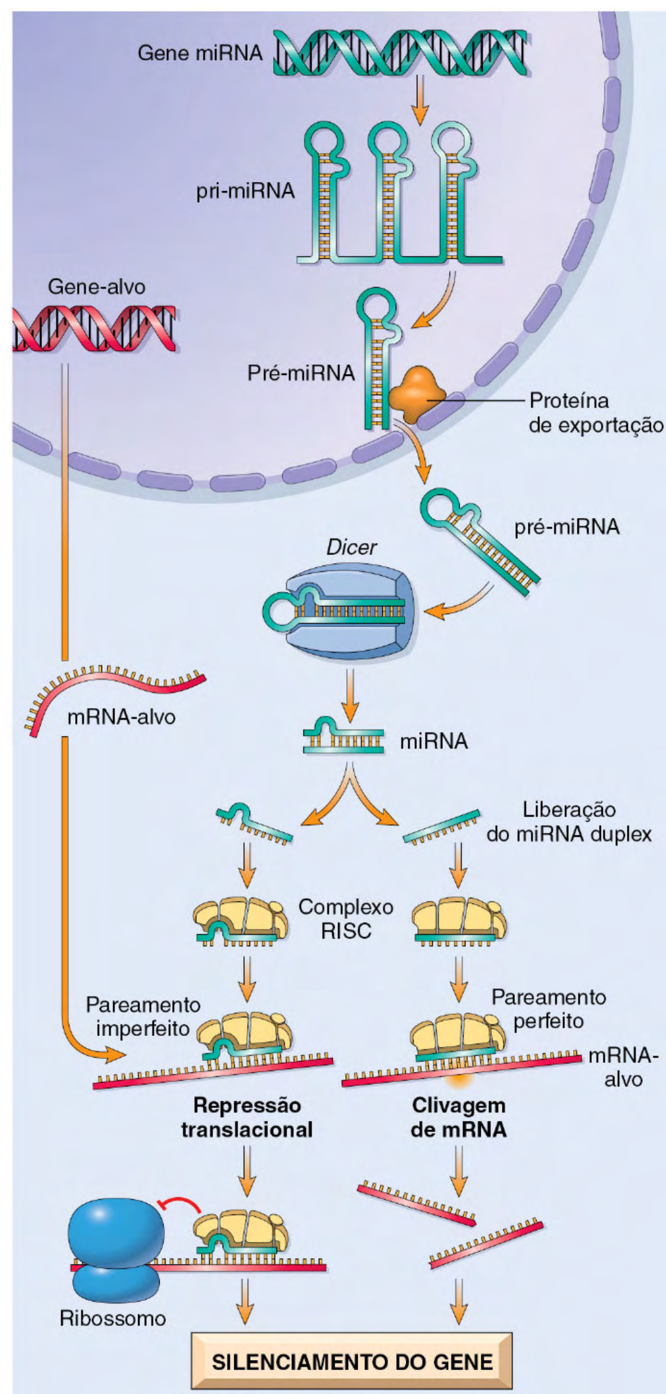


Figura 6-1 Geração de micro-RNAs e seu modo de ação na regulação da função do gene. pri-miRNA, transcrito do micro-RNA primário; pré-miRNA, micro-RNA precursor; RISC, complexo de silenciamento induzido por RNA.

"corte" adicional por uma enzima, adequadamente chamada de *Dicer* ("cortadora"), gera miRNAs maduros, com cerca de 21-30 nucleotídeos de comprimento (daí a designação *micro*). Nesse estágio, o miRNA ainda é de fita dupla. Em seguida, o miRNA se desata, e fitas únicas dessa duplexação são incorporadas em um complexo de multiproteínas denominado complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC). O pareamento das bases entre a fita do miRNA e seu mRNA-alvo direciona o RISC a causar separação do mRNA ou a reprimir sua translação. Dessa forma, o gene a partir do qual o mRNA-alvo derivou é silenciado (em um estado pós-transcricional). Considerando-se que o número de genes miRNA é bem menor do que o das proteínas codificadoras, o que acontece é que determinado miRNA consegue silenciar muitos genes-alvo. Todos os mRNAs contêm a chamada sequência de semeadura (*seed sequence*) em sua região 3′ não traduzida (UTR), que determina a especificidade da ligação do miRNA e silenciamento do gene.

Uma outra espécie de RNA silenciador de gene, denominada RNA interferente pequena (siRNA), trabalha de maneira bem semelhante à do miRNA. Entretanto, diferentemente do miRNA, precursores de siRNA são introduzidos por investigadores na célula. Seu processamento pelo *Dicer* e funcionamento via RISC são basicamente semelhantes aos descritos para o miRNA. siRNAs sintéticos tornaram-se ferramentas poderosas para o estudo da função dos genes em laboratório e estão sendo desenvolvidos como possíveis agentes terapêuticos para silenciar genes específicos, como oncogenes, cujos produtos estão envolvidos na transformação neoplásica.

Estudos recentes esclareceram um universo inexplorado dos lncRNAs (de acordo com alguns cálculos, o número de lncRNAs pode ser 10-20 vezes maior que o de mRNAs codificadores), e suas funções presumidas no genoma humano talvez pudessem explicar por que os seres humanos estão no topo da pirâmite evolutiva a despeito do número relativamente modesto de genes codificadores. Os lncRNAs modulam a expressão dos genes de diversas maneiras; por exemplo, eles podem se ligar a regiões da cromatina, restringindo o acesso da RNA polimerase aos genes codificadores circundantes na região. Um dos exemplos mais bem conhecidos do lncRNAs é o XIST, transcrito a partir do cromossomo X e que tem papel essencial na inativação fisiológica do cromossomo X. O próprio XIST escapa da inativação do X, mas forma um "manto" repressivo no cromossomo X a partir do qual ele é transcrito, resultando no silenciamento do gene. Estudos recentes vêm enfatizando os papéis dos lncRNAs em várias doenças humanas, desde aterosclerose até o câncer.

Com essa breve revisão da natureza das anomalias que contribuem para a patogenia das doenças humanas, podemos voltar nossa atenção para as três categorias principais de distúrbios genéticos: (1) os relacionados a genes mutantes de grande efeito, (2) doenças com hereditariedade multigênica complexa (às vezes conhecidas como distúrbios multifatoriais) e (3) os que surgem de aberrações cromossômicas. A primeira categoria, às vezes chamada de *distúrbios mendelianos*, inclui muitas condições incomuns, como doenças de armazenamento e erros inatos do metabolismo, todos decorrentes de mutações monogênicas de grande efeito. A maioria dessas condições é hereditária e familiar. A segunda categoria inclui alguns dos distúrbios mais comuns dos seres humanos, como hipertensão e diabetes melito. Hereditariedade multifatorial, ou complexa, implica que tanto influências genéticas quanto ambientais condicionam a expressão de uma característica fenotípica ou doença. A terceira categoria inclui distúrbios que são consequência de anomalias numéricas ou estruturais nos cromossomos.

A essas três categorias bem conhecidas é preciso acrescentar um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos que, assim como os distúrbios mendelianos, envolvem genes únicos, porém não seguem regras mendelianas simples de hereditariedade. Esses distúrbios monogênicos com padrões de hereditariedade não clássicos incluem os decorrentes de mutações de repetição de tripletos, os que surgem de mutações no DNA mitocondrial e aqueles cuja transmissão é influenciada por um fenômeno epigenético denominado *imprinting genômico* (impressão genômica). Cada uma dessas quatro categorias será discutida separadamente.

DISTÚRBIOS MENDELIANOS: DOENÇAS CAUSADAS POR DEFEITOS MONOGÊNICOS

Defeitos monogênicos (mutações) seguem os bem conhecidos padrões mendelianos de hereditariedade (Tabelas 6-1 e 6-2). Embora individualmente sejam raros, juntos respondem por aproximadamente 1% de todas as admissões de adultos a hospitais e cerca de 6-8% de todas as admissões pediátricas. A seguir, temos alguns dogmas e advertências relevantes ao considerarmos os distúrbios mendelianos:

- Mutações monogênicas seguem um dentre três padrões de hereditariedade: autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X.
- Uma mutação monogênica pode levar a diversos efeitos fenotípicos (*pleiotropia*) e, por outro lado, mutações em vários *loci* gênicos podem produzir o mesmo traço (*heterogeneidade*

Tabela 6-1 Prevalência Estimada de Distúrbios Mendelianos Selecionados entre Lactentes Nativivos

Distúrbio	Prevalência Estimada
Herança Autossômica Dominante	
Hipercolesterolemia familiar	1 em 500
Doença renal policística	1 em 1.000
Esferocitose hereditária	1 em 5.000 (norte europeu)
Síndrome de Marfan	1 em 5.000
Doença de Huntington	1 em 10.000
Herança Autossômica Recessiva	
Anemia falciforme	1 em 500 (afro-americanos, EUA)*
Fibrose cística	1 em 3.200 (brancos norte-americanos)
Doença de Tay-Sachs	1 em 3.500 (judeus asquenazi norte-americanos; canadenses franceses)
Fenilcetonúria	1 em 10.000
Mucopolissacaridoses — todos os tipos	1 em 25.000
Doenças de armazenamento de glicogênio — todos os tipos	1 em 50.000
Galactosemia	1 em 60.000
Herança Ligada ao X	
Distrofia muscular de Duchenne	1 em 3.500 (homens, EUA)
Hemofilia	1 em 5.000 (homens, EUA)

*A prevalência do *traço* falciforme heterozigoto é de um em 12 para afro-americanos nos Estados Unidos.

Tabela 6-2 Base Bioquímica e Padrão de Hereditariedade de Distúrbios Mendelianos Selecionados

Doença	Proteína Anormal	Tipo/Função da Proteína
Herança Autossômica Dominante		
Hipercolesterolemia familiar	Receptor da lipoproteína de baixa densidade	Transporte de receptor
Síndrome de Marfan	Fibrilina	Suporte estrutural: matriz extracelular
Síndrome de Ehlers-Danlos*	Colágeno	Suporte estrutural: matriz extracelular
Esferocitose hereditária	Espectrina, anquirina ou proteína 4.1	Suporte estrutural: membrana eritrocitária
Neurofibromatose, tipo 1	Neurofibromina-1 (NF-1)	Regulação do crescimento
Doença renal policística do adulto	Policistina-1 (PKD-1)	Interações célula-célula e célula-matriz
Herança Autossômica Recessiva		
Fibrose cística	Regulador transmembrana da fibrose cística	Canal iônico
Fenilcetonúria	Fenilalanina hidroxilase	Enzima
Doença de Tay-Sachs	Hexosaminidase	Enzima
Imunodeficiência combinada grave	Adenosina deaminase	Enzima
α- e β-talassemias†	Hemoglobina	Transporte de oxigênio
Anemia falciforme†	Hemoglobina	Transporte de oxigênio
Herança Recessiva Ligada ao X		
Hemofilia A	Fator VIII	Coagulação
Distrofia muscular de Duchene/Becker	Distrofina	Suporte estrutural: membrana celular
Síndrome do X frágil	FMRP	Translação do RNA

*Algumas variantes da síndrome de Ehlers-Danlos têm um padrão de hereditariedade autossômico recessivo.
†Embora os sintomas manifestos exijam mutações bialélicas, heterozigotos para talassemia e anemia falciforme podem apresentar-se com doença clínica branda. Assim, esses distúrbios às vezes são categorizados como entidades "autossômicas codominantes".

genética). Por exemplo, a síndrome de Marfan, decorrente de um defeito básico no tecido conjuntivo, está associada a efeitos difusos envolvendo o esqueleto, os olhos e o sistema cardiovascular, todos provenientes de uma mutação no gene codificador da fibrilina, um componente dos tecidos conjuntivos. Por outro lado, a retinite pigmentosa, um distúrbio hereditário associado a uma pigmentação anormal da retina e consequente comprometimento da visão, pode ser causada por vários diferentes tipos de mutações. O reconhecimento da heterogeneidade genética não só é importante no aconselhamento genético, como também facilita o entendimento da patogenia de distúrbios comuns, como o diabetes melito (Capítulo 19).

- Hoje em dia, cada vez mais se reconhece que até mesmo doenças "monogênicas" conhecidas são influenciadas por hereditariedade em outros *loci* gênicos, chamados genes *modificadores*. Conforme discutido posteriormente na seção a respeito de fibrose cística, esses locais diferentes podem afetar a gravidade ou a extensão da doença.
- O uso da triagem genética pré-natal proativa em populações de alto risco (p. ex., pessoas de descendência judaica asquenazi) reduziu significativamente a incidência (Tabela 6-1) de determinados distúrbios genéticos, como a doença de Tay-Sachs.

Padrões de Transmissão de Doenças Monogênicas

Distúrbios de Herança Autossômica Dominante

Distúrbios de herança autossômica dominante manifestam-se no estado heterozigoto, de maneira que pelo menos um dos progenitores em um caso primário geralmente é afetado; tanto homens quanto mulheres são afetados, e ambos podem transmitir a condição. Quando uma pessoa afetada se casa com uma não afetada, todo filho do casal tem uma chance em duas de ter a doença. Os seguintes aspectos também pertencem a doenças autossômicas dominantes:

- Em qualquer distúrbio autossômico dominante, alguns pacientes não têm progenitores afetados. Esses pacientes devem seu distúrbio a novas mutações envolvendo o óvulo ou o espermatozoide do qual se originaram. Seus irmãos não são afetados nem correm risco maior de desenvolver a doença.
- Os aspectos clínicos podem ser modificados pela penetrância menor e pela expressividade variável. Algumas pessoas herdam o gene mutante, mas são fenotipicamente normais. Esse modo de expressão é conhecido como *penetrância reduzida*. As variáveis que afetam a penetrância não estão claramente entendidas. Em contraste com a penetrância, se um traço está consistentemente associado a um gene mutante, porém é expressado diferentemente entre pessoas portadoras do gene, o fenômeno é chamado de *expressividade variável*. Por exemplo, manifestações da neurofibromatose 1 vão desde manchas castanhas na pele até múltiplos tumores e deformidades esqueléticas.
- Em muitas condições, a idade de manifestação do distúrbio é mais avançada, e os sinais e sintomas não se manifestam até a fase adulta (como na doença de Huntington).
- Nos distúrbios autossômicos dominantes, uma redução de 50% no produto genético normal está associada a sinais e sintomas clínicos. Na medida em que uma perda de 50% da atividade enzimática pode ser compensada, os genes envolvidos nos distúrbios autossômicos dominantes normalmente não codificam proteínas enzimáticas, mas caem em duas outras categorias de proteínas:
  - As envolvidas na regulação de vias metabólicas complexas, com frequência sujeitas ao controle de *feedback* (p. ex., receptores de membranas, proteínas transportadoras). Um exemplo desse mecanismo de hereditariedade é a hipercolesterolemia familiar, que resulta da mutação

no gene do receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL) (discutida posteriormente).

- ◦ Proteínas estruturais-chave, como colágeno e componentes citoesqueléticos da membrana eritrocitária (p. ex., espectrina, cujas anomalias resultam em esferocitose hereditária).

Os mecanismos bioquímicos pelos quais uma redução de 50% nos níveis de tais proteínas resulta em um fenótipo anormal não são totalmente entendidos. Em alguns casos, especialmente quando o gene codifica uma subunidade de uma proteína multimérica, o produto do alelo mutante pode interferir na estrutura de um multímero funcionalmente normal. Por exemplo, a molécula de colágeno é um trímero no qual três cadeias de colágeno estão dispostas em configuração helicoidal. Mesmo com uma única cadeia de colágeno mutante, não é possível formar trímeros de colágeno normais, de maneira que existe deficiência marcante de colágeno. Nesse exemplo, o alelo mutante é denominado *dominante negativo* porque prejudica a função de um alelo normal. Esse efeito está ilustrado em algumas formas de osteogênese imperfeita (Capítulo 20).

Distúrbios de Herança Autossômica Recessiva

Os distúrbios de herança autossômica recessiva perfazem o maior grupo de distúrbios mendelianos. Eles ocorrem quando ambos os alelos em determinado lócus gênico são mutantes; portanto, esses distúrbios são caracterizados pelos seguintes aspectos: (1) o traço geralmente não afeta os pais, mas os irmãos podem manifestar a doença; (2) os irmãos têm uma chance em quatro de serem afetados (isto é, o risco de recorrência é de 25% para cada nascimento); e (3) se o gene mutante ocorrer com frequência baixa na população, existe forte probabilidade de que o paciente afetado (o probando) seja o produto de um casamento consanguíneo.

Em contraste com as manifestações das doenças autossômicas dominantes, os seguintes aspectos geralmente se aplicam à maioria dos distúrbios autossômicos recessivos:

- A expressão do defeito tende a ser mais uniforme do que nos distúrbios autossômicos dominantes.
- A penetrância completa é comum.
- Com frequência, manifesta-se precocemente na vida.
- Embora novas mutações para distúrbios recessivos ocorram de fato, elas raramente são detectadas clinicamente. Na medida em que a pessoa afetada é um heterozigoto assintomático, várias gerações podem passar antes que os descendentes dessa pessoa combinem-se com outros heterozigotos e gerem uma prole afetada.
- Em muitos casos, proteínas enzimáticas são afetadas pela mutação. Nos heterozigotos, quantidades iguais de enzima normal e defeituosa são sintetizadas. Em geral, a "margem de segurança" natural garante que células com metade de seu complemento enzimático funcionem normalmente.

Distúrbios Ligados ao X

Todos os distúrbios ligados ao sexo são ligados ao X. Ainda não se sabe de nenhuma doença ligada ao Y. Exceto por determinantes que ditam a diferenciação masculina, a única característica que pode estar localizada no cromossomo Y é o atributo de orelhas peludas, o que de nenhuma forma é algo devastador. A maioria dos distúrbios ligados ao X são *recessivos* ligados ao X e caracterizados pelos seguintes aspectos:

- São transmitidos por portadoras mulheres heterozigotas apenas aos filhos homens, que, é claro, são hemizigotos para o cromossomo X.
- Mulheres heterozigotas raramente expressam a mudança fenotípica completa, pois têm o alelo pareado normal; apesar de um dos cromossomos X na mulheres estar inativado (ver mais adiante), esse processo de inativação é *aleatório*, o que tipicamente permite que surja número suficiente de células com o alelo normal expressado.
- Um homem afetado não transmite o distúrbio para os filhos homens, mas todas as filhas são portadoras. Filhos homens de mulheres heterozigotas têm uma chance em duas de receber o gene mutante.

RESUMO

Padrões de Transmissão de Distúrbios Monogênicos

- Distúrbios autossômicos dominantes são caracterizados pela expressão no estado heterozigoto; eles afetam homens e mulheres igualmente, e ambos os sexos podem transmitir o distúrbio.
- Proteínas enzimáticas não são afetadas nos distúrbios autossômicos dominantes; ao contrário, proteínas receptoras e estruturais estão envolvidas.
- Doenças autossômicas recessivas ocorrem quando ambas as cópias de um gene são mutantes; proteínas enzimáticas estão com frequência envolvidas. Homens e mulheres são afetados igualmente.
- Distúrbios ligados ao X são transmitidos por mulheres heterozigotas a seus filhos homens, que manifestam a doença. As portadoras do sexo feminino geralmente estão protegidas por causa da inativação aleatória de um cromossomo X.

Doenças Causadas por Mutações em Genes Codificadores de Proteínas Estruturais

Síndrome de Marfan

Na síndrome de Mafan, um distúrbio do tecido conjuntivo de herança autossômica dominante, a anomalia bioquímica básica, é uma mutação que afeta a fibrilina. Essa glicoproteína, produzida pelos fibroblastos, é o principal componente de microfibrilas encontradas na matriz extracelular. As microfibrilas servem como sustentáculo para o depósito de tropoelastina, um componente integral das fibras elásticas. Embora as microfibrilas estejam amplamente distribuídas pelo corpo, elas são particularmente abundantes na aorta, nos ligamentos e nas zônulas ciliares que sustentam o cristalino ocular; esses tecidos são proeminentemente afetados na síndrome de Marfan.

A fibrilina é codificada pelo gene *FBN1*, localizado no cromossomo 15q21. Mutações no gene *FBN1* são encontradas em todos os pacientes com síndrome de Marfan. Entretanto, o diagnóstico molecular da síndrome de Marfan ainda não é plausível porque foram encontradas mais de 600 mutações causadoras distintas no gene muito grande *FBN1*. Na medida em que heterozigotos têm sintomas clínicos, a proteína fibrilina mutante deve agir como um dominante negativo impedindo o agrupamento de microfibrilas normais. A prevalência da síndrome de Marfan é estimada em um por 5.000. Aproximadamente 70-85% dos casos são familiares, e os restantes, esporádicos, surgindo de mutações de novo em *FBN1* nas células germinativas dos progenitores.

Enquanto várias anomalias na síndrome de Marfan podem ser explicadas com base na falha estrutural dos tecidos conjuntivos, algumas, como o crescimento excessivo dos ossos, são difíceis de estar relacionadas a uma simples perda de fibrilina. Estudos recentes indicam que a perda de microfibrilas dá origem à ativação anormal e excessiva do fator transformador de crescimento beta (TGF-β), já que microfibrilas normais sequestram TGF-β, controlando, assim, a biodisponibilidade dessa citoquina. A sinalização excessiva de TGF-β tem efeitos nocivos no desenvolvimento do músculo liso vascular e na integridade da matriz extracelular. Corroborando essa hipótese, mutações no receptor tipo II de TGF-β dão origem a uma síndrome relacionada, denominada síndrome de Marfan tipo 2 (MFS2). Digno de nota é que bloqueadores do receptor de angiotensina, que inibem a atividade de TGF-β, mostraram melhorar a função aórtica e cardíaca em modelos de camundongos da síndrome de Marfan e estão sendo investigados atualmente em ensaios clínicos.

MORFOLOGIA

Anomalias esqueléticas são o aspecto mais óbvio da síndrome de Marfan. Os pacientes têm compleição esguia, longilínea, com braços, pernas e dedos das mãos (aracnodactilia) excessivamente longos, palato alto e arqueado, e hiperextensão das articulações. Uma variedade de anomalias espinhais, como cifoescoliose grave, pode estar presente. O tórax é deformado, exibindo peito escavado (isto é, esterno profundamente deprimido) ou uma deformidade como peito de pombo. A **alteração ocular** mais característica é o deslocamento bilateral, ou subluxação, da lente secundário à hipotonia de seus ligamentos suspensórios (**ectopia *lentis***). Essa anomalia é tão incomum em pessoas não portadoras dessa doença que o achado de ectopia *lentis* bilateral deve levantar a possibilidade diagnóstica da síndrome de Marfan. Mais grave, entretanto, é o acometimento do **sistema cardiovascular**. A fragmentação das fibras elásticas na túnica média da aorta predispõe os pacientes afetados a dilatação aneurismática e dissecação da aorta (Capítulo 9). Essas alterações, denominadas **medionecrose cística**, não são específicas da síndrome de Marfan. Lesões semelhantes ocorrem na hipertensão e com o envelhecimento. A perda de suporte medial causa dilatação do anel da valva aórtica, dando origem a incompetência aórtica. As valvas cardíacas, especialmente a valva mitral, podem estar excessivamente distensíveis e regurgitantes (**síndrome da valva frouxa**), dando origem a prolapso da valva mitral e insuficiência cardíaca congestiva (Capítulo 10). A morte por ruptura aórtica pode ocorrer em qualquer idade, e a ruptura aórtica é de fato a causa mais comum de óbito. Menos comumente, a insuficiência cardíaca é o evento terminal.

Embora as lesões descritas sejam típicas da síndrome de Marfan, elas não são vistas em todos os casos. Existe muita variação na expressão clínica, e alguns pacientes podem exibir predominantemente lesões cardiovasculares com alterações esqueléticas e oculares mínimas. Acredita-se que a expressividade variável esteja relacionada a diferentes mutações alélicas no gene *FBN1*.

Síndromes de Ehlers-Danlos

As síndromes de Ehlers-Danlos (EDSs) são um grupo de doenças caracterizadas por defeitos na síntese ou na estrutura do colágeno. Todas são distúrbios monogênicos, mas o modo de herança abrange tanto padrões autossômicos dominantes como recessivos. Existem aproximadamente 30 tipos distintos de colágeno; todos têm distribuições tissulares características e são produtos de genes diferentes. Até certo ponto, a heterogeneidade clínica da EDS pode ser explicada por mutações em genes do colágeno diferentes.

Pelo menos seis variantes clínicas e genéticas da EDS são reconhecidas. Como o colágeno defeituoso é a base desses distúrbios, determinados aspectos clínicos são mais comuns a todas as variantes.

Como se poderia esperar, tecidos ricos em colágeno, como pele, ligamentos e articulações, estão com frequência envolvidos na maioria das variantes da EDS. Como as fibras de colágeno anormais carecem de força elástica adequada, a *pele é hiperextensível e as articulações são hipermóveis*. Esses aspectos permitem contorções grotescas, como dobrar o polegar para trás até tocar o antebraço e dobrar o joelho para cima criando um ângulo quase reto. Na verdade, acredita-se que a maioria dos contorcionistas tenham uma das EDSs; entretanto, uma predisposição ao deslocamento articulatório é um dos preços pagos por tal virtuosismo. *A pele é extraordinariamente elástica, extremamente frágil e vulnerável a traumatismos*. Pequenas lesões produzem defeitos abertos, e o reparo cirúrgico ou qualquer intervenção cirúrgica é feito com grande dificuldade em virtude da ausência de força tênsil normal. O defeito básico no tecido conjuntivo pode levar a complicações internas graves, incluindo ruptura do cólon e das grandes artérias (EDS vascular), fragilidade ocular, com ruptura da córnea e descolamento da retina (EDS cifoescoliótica), e hérnias diafragmáticas (EDS clássica), entre outras.

As bases moleculares das três variantes mais comuns são:

- *Deficiência da enzima lisil hidroxilase.* A menor hidroxilação de resíduos de lisil nos colágenos tipos I e III interfere na formação de ligações transversais entre as moléculas de colágeno. Como era de se esperar, essa variante (EDS cifoescoliótica), resultante de uma deficiência enzimática, é herdada como distúrbio austossômico recessivo.
- *Síntese deficiente de colágeno tipo III decorrente de mutações que afetam o gene COL3A1.* Essa variante, o tipo vascular, é herdada como distúrbio autossômico dominante e é caracterizada pela fraqueza de tecidos ricos em colágeno tipo III (p. ex., vasos sanguíneos, parede intestinal), predispondo-os a ruptura.
- *Síntese deficiente de colágeno tipo V* em virtude de mutações em *COL5A1* e *COL5A2*, herdadas como distúrbio austossômico dominante e resultando na EDS clássica.

RESUMO

Síndrome de Marfan

- A síndrome de Marfan é causada por uma mutação no gene *FBN1* codificador da fibrilina, que é necessária à integridade estrutural dos tecidos conjuntivos.
- Os principais tecidos afetados são o esqueleto, os olhos e o sistema cardiovascular.
- As manifestações clínicas podem incluir estatura alta, dedos das mãos longos, subluxação bilateral do cristalino, prolapso da valva mitral, aneurisma aórtico e dissecação aórtica.
- Ensaios clínicos com agentes que inibem a sinalização de TGF-β como bloqueadores do receptor de angiotensina estão em andamento, já que esses agentes mostraram melhorar a função aórtica e cardíaca em modelos de camundongos.

Síndromes de Ehlers-Danlos

- Existem seis variantes de síndromes de Ehlers-Danlos, todas caracterizadas por defeitos na síntese e estruturação do colágeno. Cada uma das variantes é causada por uma mutação distinta.
- Os aspectos clínicos incluem pele frágil e hiperextensível vulnerável a traumatismos, articulações hipermóveis e rupturas envolvendo o cólon, a córnea e as grandes artérias. A cicatrização de feridas é comprometida.

Doenças Causadas por Mutações em Genes Codificadores de Canais ou Proteínas Receptoras

Hipercolesterolemia Familiar

A hipercolesterolemia familiar é um dos distúrbios mendelianos mais comuns; a frequência da condição heterozigota é de um em 500 na população geral. Ela é causada por uma mutação no gene *LDLR* que codifica o receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDL), a forma pela qual 70% do colesterol plasmático total é transportado. A seguir, temos uma breve revisão da síntese e do transporte de colesterol.

Metabolismo Normal do Colesterol. O colesterol pode ser derivado da dieta ou da síntese endógena. Triglicerídios e colesterol alimentares são incorporados a quilomícrons na mucosa intestinal, passando pelos linfáticos intestinais para o sangue. Esses quilomícrons são hidrolisados por uma lipoproteína lipase endotelial nos capilares de músculos e gordura. Os remanescentes dos quilomícrons, ricos em colesterol, são então levados até o fígado. Parte do colesterol entra no reservatório (*pool*) metabólico (descrito posteriormente) e parte é eliminada como colesterol livre ou ácidos biliares no trato biliar. A síntese endógena de colesterol e LDL começa no fígado (Fig. 6-2). A primeira etapa na síntese de LDL é a secreção de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) rica em triglicerídios pelo fígado para o sangue. Nos capilares do tecido adiposo e dos músculos, a partícula de VLDL sofre lipólise e é convertida em lipoproteína de densidade intermediária (IDL). Em comparação com a VLDL, o conteúdo de triglicerídio é menor, e o de colesteril éster enriquecido em lipoproteína de densidade intermediária (IDL), mas o IDL retém em sua superfície duas de três apolipoproteínas associadas a VLDL B-100 e E. Mais metabolismo de IDL ocorre em duas vias: grande parte das partículas de IDL é captada diretamente pelo fígado por meio do receptor de LDL descrito posteriormente; outras são convertidas em LDL rico em colesterol por mais perda de triglicerídios e apolipoproteína E. Nas células hepáticas, o IDL é reciclado para gerar VLDL.

Dois terços das partículas de LDL resultantes são metabolizados pela via do receptor de LDL e o restante é metabolizado por um receptor para LDL oxidado (receptor de varredura), a ser descrito mais adiante. O receptor de LDL liga-se às apolipoproteínas B-100 e E, e, portanto, está envolvido no transporte tanto de LDL quanto de IDL. *Embora os receptores de LDL estejam amplamente distribuídos, aproximadamente 75% estão localizados nos hepatócitos, de maneira que o fígado tem um papel extremamente importante no metabolismo do LDL.* A primeira etapa no transporte de LDL mediado por receptor envolve ligação ao receptor da superfície celular, seguido pela internalização endocitótica dentro das chamadas "depressões revestidas por clatrina" (Fig. 6-3). Dentro da célula, as vesículas endocíticas fundem-se com os lisossomos, e a molécula de LDL é degradada enzimaticamente, resultando na liberação de colesterol livre no citoplasma. *O colesterol não só é usado pela célula para a síntese da membrana, mas também toma parte na homeostase do colesterol intracelular por um sofisticado sistema de controle de feedback:*

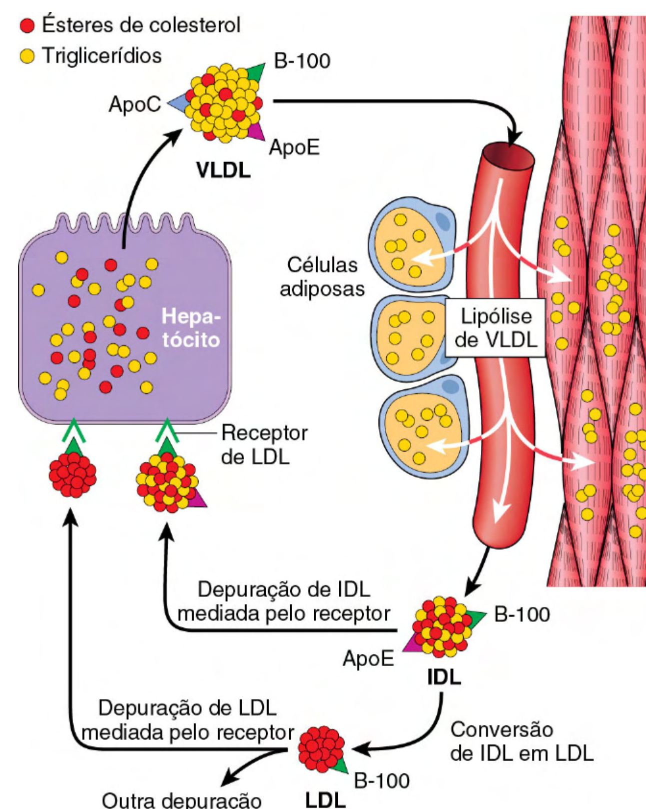


Figura 6-2 Metabolismo da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e papel do fígado em sua síntese e depuração. A lipólise da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) pela lipase da lipoproteína nos capilares libera triglicerídios, que ficam então armazenados nas células adiposas e são usados como fonte de energia nos músculos esqueléticos. A IDL (lipoproteína de densidade intermediária) permanece no sangue e é captada pelo fígado.

- Ele suprime a síntese de colesterol pela inibição da atividade da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), a enzima limitadora da vazão na via sintética.
- Ele estimula a formação de ésteres de colesterol para armazenagem de colesterol em excesso.
- Ele infrarregula a síntese dos receptores de LDL na superfície celular, protegendo, dessa forma, as células do acúmulo excessivo de colesterol.

O transporte de LDL pelos receptores de varredura, comentado anteriormente, parece ocorrer nas células do sistema mononuclear fagocitário e possivelmente em outras células também. Monócitos e macrófagos têm receptores para LDLs quimicamente modificados (p. ex., acetilados ou oxidados). A quantidade catabolizada por essa via dos "receptores de varredura" está diretamente relacionada ao nível plasmático de colesterol.

PATOGENIA DA HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Na hipercolesterolemia familiar, mutações na proteína receptora de LDL comprometem o transporte e o catabolismo intracelular de LDL, levando ao acúmulo de colesterol LDL no plasma. Além disso, a ausência de receptores de LDL nos hepatócitos também compromete o transporte de IDL para o fígado, de maneira que uma proporção maior de IDL plasmático é convertida em LDL. Assim, pacientes com hipercolesterolemia

familiar desenvolvem níveis excessivos de colesterol sérico em consequência dos efeitos combinados de catabolismo reduzido e biossíntese excessiva (Fig. 6-2). Na presença dessa hipercolesterolemia, há aumento marcante no tráfego de colesterol nas paredes vasculares de monócitos-macrócitos mediados pelo receptor de varredura. Isso é responsável pelo surgimento de xantomas cutâneos e aterosclerose prematura.

A hipercolesterolemia familiar é uma doença autossômica dominante. Os heterozigotos têm elevação de 2-3 vezes nos níveis pasmáticos de colesterol, enquanto homozigotos podem ter elevação acima de cinco vezes. Embora seus níveis de colesterol estejam elevados desde o nascimento, os heterozigotos permanecem assintomáticos até a fase adulta, quando desenvolvem depósitos de colesterol (xantomas) ao longo das bainhas tendinosas e aterosclerose prematura, resultando em doença arterial coronariana. Os homozigotos são afetados bem mais seriamente, desenvolvendo xantomas cutâneos na infância e com frequência morrendo de infarto do miocárdio antes dos 20 anos de idade.

A análise do gene do receptor de LDL clonado revelou que mais de 900 mutações diferentes podem dar origem à hipercolesterolemia familiar. Essas mutações podem ser divididas em cinco categorias. Mutações de classe I são incomuns e estão associadas à perda completa da síntese do receptor. Com mutações de classe II, a forma mais prevalente, a proteína receptora é sintetizada, mas seu transporte do retículo endoplasmático ao aparelho de Golgi (complexo de Golgi) está comprometido em virtude de defeitos no enovelamento proteico. Mutações de classe III produzem receptores que são transportados à superfície celular, mas não se ligam ao LDL normalmente. Mutações de classe IV dão origem a receptores que não se internalizam dentro das depressões de clatrina depois de se ligarem ao LDL, enquanto mutações de classe V codificam receptores que conseguem ligar-se ao LDL e são internalizadas, mas ficam aprisionadas nos endossomos porque a dissociação do receptor e do LDL ligado não ocorre.

A descoberta do papel crítico dos receptores de LDL na homeostase do colesterol levou ao modelo racional da família de fármacos estatinas, hoje amplamente usadas para reduzir o colesterol plasmático. Esses agentes inibem a atividade de HMG-CoA redutase e, assim, promovem uma síntese maior de receptor de LDL (Fig. 6-3).

RESUMO

Hipercolesterolemia Familiar

- A hipercolesterolemia familiar é um distúrbio autossômico dominante causado por mutações no gene codificador do receptor de LDL.
- Os pacientes desenvolvem hipercolesterolemia em consequência do transporte inadequado de LDL nas células.
- Nos heterozigotos, o colesterol sérico elevado aumenta bastante o risco de aterosclerose e doença arterial coronariana resultante; os homozigotos sofrem aumento ainda maior no colesterol sérico e frequência maior de doença cardíaca isquêmica. O colesterol também se deposita ao longo das bainhas tendinosas, produzindo xantomas.

Fibrose Cística

Com incidência de um em 3.200 nativivos nos Estados Unidos, a *fibrose cística (FC) é a doença genética letal mais comum que afeta populações brancas.* É uma doença incomum entre asiáticos (um em 31.000 nativivos) e afro-americanos (um em 15.000 nativivos). A FC segue a transmissão *autossômica recessiva* simples e não afeta portadores heterozigotos. Entretanto, existe um compêndio desconcertante de variação fenotípica decorrente de diversas mutações no gene associado à FC, nos efeitos tissulares específicos da função desse gene e na influência de modificadores da doença recém-conhecidos. Trata-se fundamentalmente de *um distúrbio do transporte epitelial que afeta a secreção de líquido nas glândulas exócrinas e o revestimento epitelial dos tratos respiratório, gastrointestinal e reprodutivo.* Na verdade, secreções mucosas atipicamente viscosas que bloqueiam as vias respiratórias e os ductos pancreáticos são responsáveis pelas duas manifestações clínicas mais importantes: infecções pulmonares recorrentes e crônicas e insuficiência pancreática. Além disso, embora as glândulas sudoríparas exócrinas sejam estruturalmente normais (e assim permaneçam ao longo de todo o curso da doença), *nível elevado de cloreto de sódio no suor é uma anormalidade bioquímica consistente e característica de FC.*

PATOGENIA

O defeito primário na FC é a função anormal de uma proteína do canal de cloreto epitelial codificada pelo gene regulador de condutância transmembrana (*CFTR*) no cromossomo 7q31.2. As mudanças no muco são consideradas secundárias ao distúrbio no transporte de íons cloreto. Nos epitélios normais, o transporte de íons de cloreto através da membrana celular ocorre por meio de proteínas transmembrana, como a CFTR, que formam canais de cloreto. Mutações no gene *CFTR* tornam as membranas epiteliais relativamente impermeáveis aos íons cloreto (Fig. 6-4). Entretanto, o impacto desse defeito na função de transporte é específico do tecido. A principal função da proteína CFTR nos ductos da glândula sudorípara é reabsorver íons de cloreto luminais e aumentar a reabsorção de sódio através do canal de sódio epitelial (ENaC). Portanto, nos ductos sudoríparos, a perda da função de CFTR leva a uma redução na reabsorção de cloreto de sódio e à produção de suor hipertônico ("salgado") (Fig. 6-4, em cima). Em contraste com as glândulas sudoríparas, o CFTR nos epitélios respiratório e intestinal forma um dos caminhos mais importantes para a secreção luminal ativa de cloreto. Nesses locais, mutações *CFTR* resultam na perda ou redução da secreção de cloreto no lúmen (Fig. 6-4, embaixo). A reabsorção luminal ativa de sódio através de ENaCs também é maior, e essas duas alterações iônicas aumentam a reabsorção passiva de água do lúmen, abaixando a concentração de água da camada de líquido superficial que reveste as células mucosas. Assim, diferentemente dos ductos sudoríparos, não existe diferença na concentração de sal da camada de líquido superficial que resveste as células das mucosas respiratória e intestinal em pessoas normais e nas portadoras de FC. Ao contrário, a patogenia das complicações respiratórias e intestinais na FC parece advir de uma camada de líquido superficial isotônica, porém de volume baixo. Nos pulmões, essa desidratação leva à ação mucociliar defeituosa e ao acúmulo de secreções viscosas concentradas que obstruem as passagens de ar e predispõem a infecções pulmonares recorrentes.

Como o gene *CFTR* foi clonado em 1989, mais de 1.300 mutações causadoras de doenças foram identificadas. Essas mutações

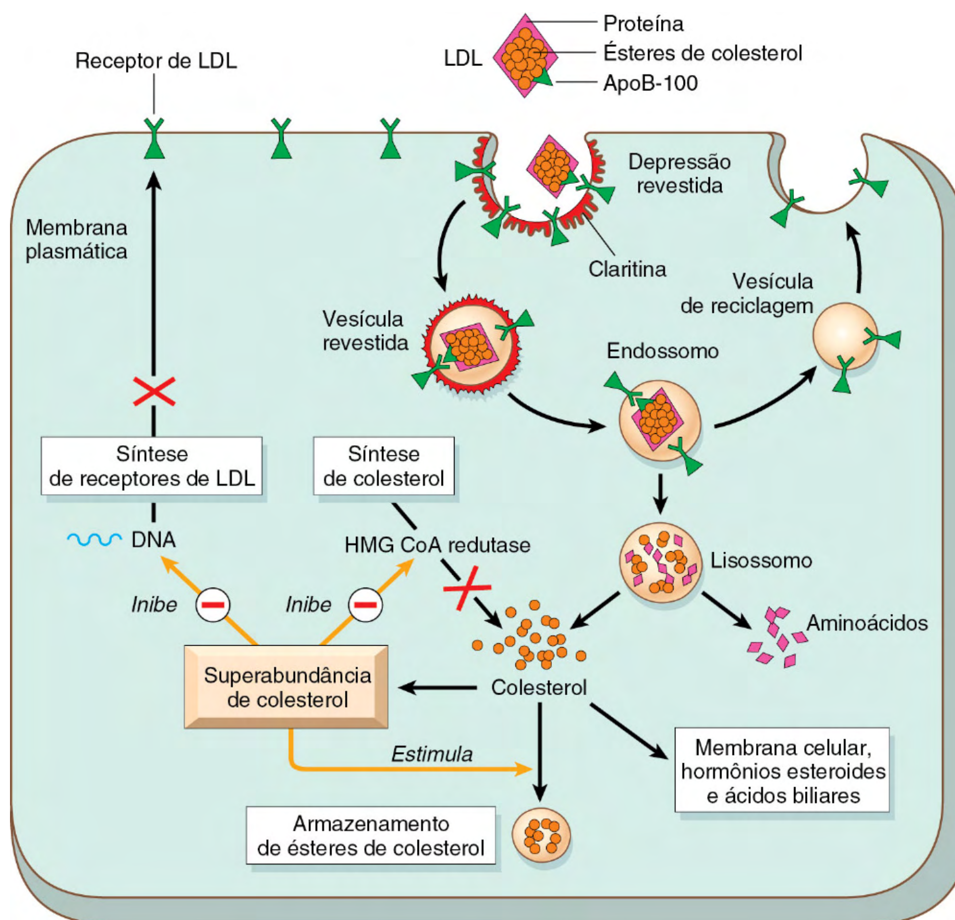


Figura 6-3 Via do receptor de LDL e a regulação do metabolismo do colesterol. As *setas amarelas* mostram três funções reguladoras do colesterol intracelular livre: (1) supressão da síntese de colesterol pela inibição de HMG-CoA redutase, (2) estimulação do armazenamento do colesterol em excesso como ésteres e (3) inibição da síntese de receptores de LDL. HMG-CoA redutase, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase; LDL, lipoproteína de baixa densidade.

podem ser classificadas como graves ou brandas, dependendo do fenótipo clínico: mutações **graves** estão associadas à perda completa da função da proteína CFTR, enquanto mutações **brandas** preservam alguma função residual. A mutação *CFTR* grave mais comum é uma deleção de três nucleotídeos que codificam para a fenilalanina na posição 508 do aminoácido (*ΔF508*), causando dobramento defeituoso (*misfolding*) e perda total do CFTR. Em todo o mundo, a mutação *ΔF508* é encontrada em aproximadamente 70% dos pacientes com FC. Como a FC é uma doença autossômica recessiva, as pessoas afetadas apresentam mutações em ambos os alelos. Conforme discutido posteriormente, a combinação de mutações nos dois alelos influencia o fenótipo geral, bem como as manifestações órgão-específicas. Embora a FC continue sendo um dos melhores exemplos do axioma "um gene, uma doença", há cada vez mais evidências de que outros genes modificam a frequência e a gravidade de manifestações órgão-específicas. Um exemplo de modificador genético candidato é a **lecitina de ligação à manose**, um efetor essencial da imunidade inata envolvido na fagocitose de microrganismos. No conexto da FC, polimorfismos em um ou nos dois alelos da lecitina de ligação à manose que produzem níveis circulantes mais baixos da proteína estão associados a um risco três vezes maior de doença pulmonar terminal, em virtude de infecções bacterianas crônicas.

MORFOLOGIA

As alterações anatômicas são altamente variáveis e dependem das glândulas acometidas e da gravidade desse acometimento. **Anormalidades pancreáticas** estão presentes em 85-90% dos pacientes com FC. Nos casos mais brandos, pode haver apenas acúmulos de muco nos pequenos ductos, com certa dilatação das glândulas exócrinas. Nos casos mais avançados, geralmente vistos em crianças mais velhas e adolescentes, os ductos são completamente obstruídos, causando atrofia das glândulas exócrinas e fibrose progressiva (Fig. 6-5). A perda total da secreção exócrina pancreática prejudica a absorção de gordura, de maneira que a avitaminose A pode contribuir para a metaplasia escamosa do epitélio de revestimento dos ductos no pâncreas, já comprometidos pelas secreções mucosas condensadas. Tampões de muco viscosos e espessos também podem ser encontrados no intestino delgado de lactentes, por vezes causando obstrução do intestino delgado, conhecida como **íleo meconial**.

As **alterações pulmonares** são as complicações mais graves dessa doença (Fig. 6-6). Essas mudanças são provenientes de obstrução e infecção das passagens de ar secundárias às secreções de muco viscoso das glândulas submucosas da árvore respiratória. Os bronquíolos estão com frequência

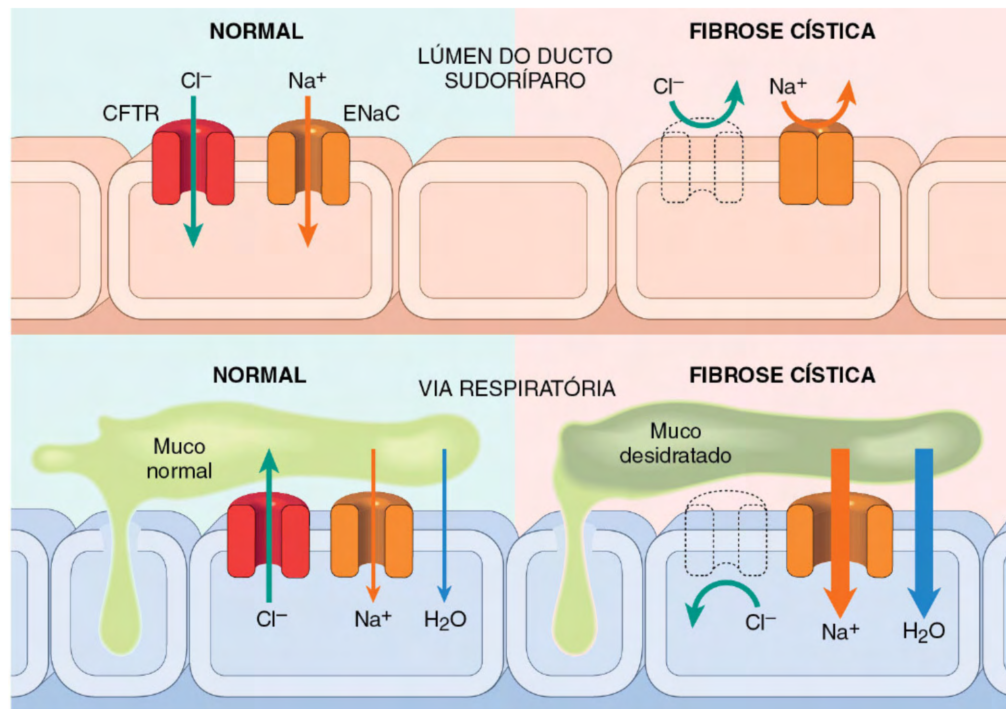


Figura 6-4 Em cima, Na fibrose cística (FC), um defeito no canal de cloreto no ducto sudoríparo causa aumento da concentração de cloreto e sódio no suor. **Embaixo**, Pacientes com FC têm secreção de sódio menor e reabsorção de sódio e água maior nas vias respiratórias, levando a desidratação da camada de muco que reveste as células epiteliais, ação mucociliar defeituosa e obstrução mucosa. CFTR, regulador da condutância transmembrana da fibrose cística; ENaC, canal de sódio epitelial responsável pela condução de sódio intracelular.

distendidos com muco espesso, condição associada a uma hiperplasia marcante e hipertrofia das células secretoras de muco. Infecções sobrepostas causam bronquite crônica grave e bronquiectasia. O desenvolvimento de abscessos pulmonares é comum. *Staphilococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa* são os três organismos mais comuns responsáveis por infecções pulmonares. Ainda mais sombria é a frequência crescente de infecção com uma outra pseudomona, *Burkholderia cepacia*. Essa bactéria oportunista é particularmente problemática, e a infecção com esse organismo foi associada

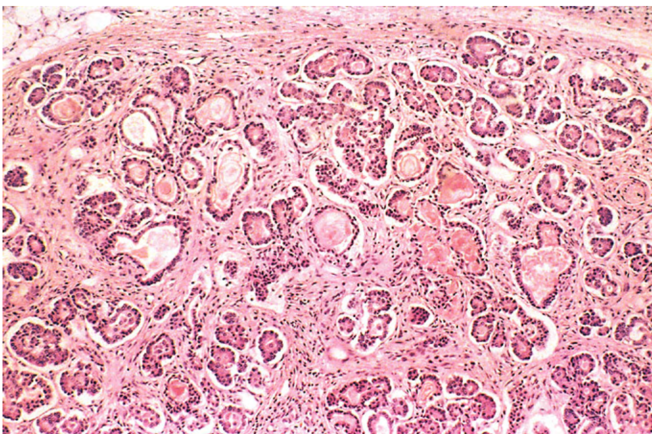


Figura 6-5 Mudanças brandas a moderadas da fibrose cística no pâncreas. Os ductos estão dilatados e obstruídos com mucina eosinofílica, e as glândulas parenquimais estão atróficas e substituídas por tecido fibroso.

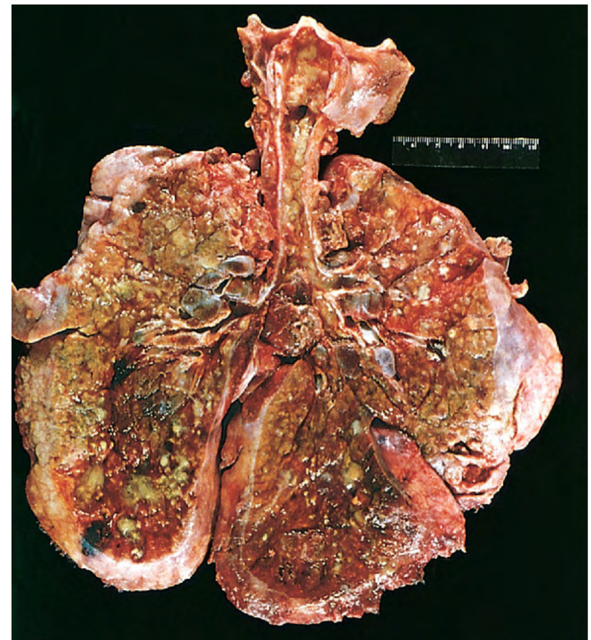


Figura 6-6 Pulmões de um paciente que morreu de fibrose cística. Extensa obstrução mucosa e dilatação da árvore brônquica estão aparentes. O parênquima pulmonar está consolidado por uma combinação de secreções e pneumonia; a descoloração *esverdeada* é produto de infecções por *Pseudomonas*.
(Cortesia do Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvânia.)

a doença fulminante ("síndrome *cepacia*"). O **acometimento do fígado** segue o mesmo padrão básico. Os canalículos biliares ficam obstruídos por material mucoso, acompanhado por proliferação ductular de inflamação portal. **Esteatose** hepática é um achado comum em biópsias do fígado. Com o tempo, o paciente desenvolve **cirrose**, resultando em nodularidade hepática difusa. Tal acometimento hepático grave é encontrado em menos de 10% dos pacientes. **Azoospermia** e **infertilidade** são encontradas em 95% dos machos afetados que sobrevivem até a fase adulta; **ausência bilateral dos ductos deferentes** é um achado frequente nesses pacientes. Em alguns pacientes do gênero masculino, talvez seja o único aspecto sugestivo de mutação subjacente em *CFTR*.

Evolução Clínica

Poucas doenças infantis exibem manifestações tão próteas quanto as da FC (Tabela 6-3). Os sinais e sintomas são extremamente variáveis e vão desde brandos a graves, da presença ao nascimento até o início anos mais tarde e de envolvimento de um único sistema orgânico até o envolvimento de vários sistemas. Aproximadamente 5-10% dos casos são atendidos no nascimento ou logo em seguida ao nascimento em virtude de uma crise de *íleo meconial*. A *insuficiência pancreática exócrina* ocorre na maioria (85-90%) dos pacientes com FC e está associada a mutações *CFTR* "graves" em *ambos* os alelos (p. ex., *ΔF508/ΔF508*), enquanto 10-15% dos pacientes com uma mutação *CFTR* "grave" e uma "branda" ou duas mutações *CFTR* "brandas" conservam função pancreática exócrina suficiente de forma que a suplementação enzimática não é necessária — o fenótipo com *pâncreas suficiente*. A insuficiência pancreática está associada a má absorção de proteína e gordura e aumento da perda fecal. As manifestações de má absorção (p. ex., fezes volumosas e malcheirosas; distensão abdominal; pouco ganho ponderal) aparecem durante o primeiro ano de vida. A absorção defeituosa de gordura pode induzir um estado de deficiência de vitaminas lipossolúveis, resultando em manifestações de avitaminose A, D ou K. A hipoproteinemia pode ser grave o suficiente para causar edema generalizado. A diarreia persistente pode resultar em prolapso retal em até 10% das crianças com FC. O fenótipo com pâncreas suficiente geralmente não está associado a outras complicações gastrointestinais e, em geral, esses pacientes demonstram excelente crescimento e desenvolvimento. *Pancreatite crônica "idiopática"* ocorre em uma subsérie de pacientes com FC com pâncreas suficiente e está associada a episódios de dor abdominal recorrente com complicações potencialmente fatais.

Complicações cardiorrespiratórias, como tosse crônica, infecções pulmonares persistentes, doença pulmonar obstrutiva e *cor pulmonale*, constituem a causa mais comum de óbito (aproximadamente 80% das fatalidades) em pacientes que recebem acompanhamento na maioria dos centros de FC nos Estados Unidos. Por volta dos 18 anos de idade, 80% dos pacientes com FC clássica são portadores de *P. aeruginosa*, e 3,5% são portadores de *B. cepacia*. Com o uso indiscriminado de profilaxia antibiótica contra *Staphylococcus*, infelizmente houve o ressurgimento de cepas resistentes de *Pseudomonas* em muitos pacientes. *Pólipos sinonasais recorrentes* podem acometer até 10-25% dos pacientes com FC; por isso, crianças que se apresentam com esses pólipos devem fazer exames para detectar anormalidades do cloreto no suor. *Doença hepática* significativa ocorre posteriormente na história natural da FC, prenunciada pelo acometimento pulmonar e pancreático; com o aumento da expectativa de vida, a doença hepática é hoje a terceira causa mais comum de óbito em pacientes com FC (depois de complicações cardiopulmonares e relacionadas a transplantes).

Na maioria dos casos, o diagnóstico de FC baseia-se em concentrações persistentemente elevadas de eletrólitos no suor (com frequência, a mãe faz o diagnóstico porque o bebê tem "sabor salgado"), achados clínicos característicos (doença sinopulmonar e manifestações gastrointestinais) ou história familiar. O sequenciamento do gene *CFTR* é, obviamente, o padrão-ouro para o diagnóstico de FC. Portanto, em pacientes com achados

Tabela 6-3 Manifestações Clínicas e Critérios Diagnósticos da Fibrose Cística

Manifestações Clínicas da Fibrose Cística

1. Doença sinopulmonar crônica, manifestada por
   a. Colonização/infecção persistente com patógenos típicos da fibrose cística, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* não tipável, *Pseudomonas aeruginosa* não mucoide, *Burkholderia cepacia*
   b. Tosse crônica e produção de escarro
   c. Anormalidades persistentes de radiografias do tórax (p. ex., bronquiectasia, atelectasia, infiltrados, hiperinsuflação)
   d. Obstrução das vias respiratórias manifestada por sibilos e retenção de ar
   e. Pólipos nasais; anormalidades radiográficas ou de tomografia computadorizada dos seios paranasais
   f. Baqueteamento digital
2. Anormalidades gastrointestinais e nutricionais, incluindo
   a. Intestinais: íleo mecônio, síndrome de obstrução intestinal distal, prolapso retal
   b. Pancreáticas: insuficiência pancreática, pancreatite aguda recorrente, pancreatite crônica
   c. Hepáticas: doença hepática crônica manifestada por evidências clínicas ou histológicas de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular, icterícia neonatal prolongada
   d. Nutricionais: déficit do crescimento (desnutrição proteico-calórica), hipoproteinemia, edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis
3. Síndromes de perda de sal: depleção aguda de sal, alcalose metabólica crônica
4. Anormalidades urogenitais masculinas resultando em azoospermia obstrutiva (ausência bilateral congênita dos ductos deferentes)

Critérios para Diagnóstico de Fibrose Cística

Um ou mais aspectos fenotípicos característicos OU história de fibrose cística em irmão OU resultado positivo em teste de triagem neonatal

E

Concentração aumentada de cloreto no suor em duas ou mais ocasiões OU identificação de duas mutações de fibrose cística OU demonstração de anormalidades do transporte iônico nasal epitelial

Adaptada com a permissão de Rosenstein BJ, Cutting GR: The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr 132:589, 1998.

clínicos ou história familiar (ou ambos) sugestivos dessa doença, a análise genética pode ser justificada. Avanços no tratamento da FC significaram que mais pacientes atualmente sobrevivem até a idade adulta; a expectativa média de vida é hoje de 36 anos e continua a aumentar. Ensaios clínicos em terapia genética em seres humanos ainda estão em seus estágios iniciais, mas oferecem uma fonte de estímulo para milhões de pacientes com FC em todo o mundo.

RESUMO

Fibrose Cística

- A FC é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene *CFTR* que codifica o regulador transmembrana da FC.
- O principal defeito é do transporte do íon cloreto, que resulta em concentrações elevadas de sal no suor e secreções luminais viscosas nos tratos respiratório e gastrointestinal.
- As mutações *CFTR* podem ser graves (*ΔF508*), resultando em doença multissistêmica, ou brandas, com extensão e gravidade da doença limitadas.
- As complicações cardiopulmonares constituem a causa mais comum de óbito; infecções pulmonares, especialmente com pseudomonas resistentes, são frequentes. Bronquiectasia e insuficiência cardíaca direita são sequelas de longo prazo.
- A insuficiência pancreática é extremamente comum; a infertilidade causada pela ausência bilateral dos ductos deferentes é um achado característico em pacientes adultos com FC.
- A frequência de doença hepática, incluindo cirrose, vem aumentando em virtude da sobrevida melhor.

Doenças Causadas por Mutações em Genes Codificadores de Proteínas Enzimáticas

Fenilcetonúria

Existem diversas variantes de fenilcetonúria (PKU), um erro inato do metabolismo que afeta um em 10.000 nativivos brancos. A forma mais comum, conhecida como *fenilcetonúria clássica*, é bastante comum em descendentes de escandinavos e bastante incomum em populações afro-americanas e judias.

Homozigotos com esse distúrbio autossômico recessivo apresentam classicamente ausência marcante da enzima fenilalanina hidroxilase (HPA), levando a hiperfenilalaninemia e PKU. Os bebês afetados são normais ao nascer, mas em poucas semanas exibem nível plasmático de fenilalanina elevado, que de certa forma prejudica o desenvolvimento cerebral. Em geral, perto dos seis meses de vida, o *retardo mental grave* torna-se muito evidente; menos de 4% das crianças fenilcetonúricas não tratadas têm quocientes de inteligência (QIs) acima de 50 ou 60. Cerca de um terço dessas crianças jamais chega a andar, e dois terços não conseguem falar. *Convulsões*, outras anormalidades neurológicas, *hipopigmentação do cabelo e da pele* e *eczema* com frequência acompanham o *retardo mental* em crianças não tratadas. A hiperfenilalaninemia e o retardo mental resultante podem ser evitados pela restrição da ingestão de fenilalanina cedo na vida. Por isso, vários procedimentos de triagem são feitos como rotina para detectar PKU no período pós-natal imediato.

Muitas mulheres com PKU que recebem tratamento nutricional logo cedo na vida chegam à idade reprodutiva e são clinicamente normais. A maioria delas tem hiperfenilalaninemia marcante porque o tratamento nutricional é descontinuado depois que elas chegam à idade adulta. Cerca de 75-90% dos filhos dessas mulheres são mentalmente retardados e microcefálicos, e 15% têm doença cardíaca congênita, muito embora os bebês em si sejam heterozigotos. Essa síndrome, conhecida como *PKU materna*, resulta dos efeitos teratogênicos da fenilalanina e seus metabólitos que atravessam a placenta e afetam órgãos fetais específicos durante o desenvolvimento. A presença e a gravidade das anomalias fetais estão diretamente correlacionadas com o nível de fenilalanina materno, de maneira que *é imperativo que a restrição dietética materna de fenilalanina seja iniciada antes da concepção e mantida durante toda a gravidez.*

A anormalidade bioquímica na PKU é a incapacidade de converter fenilalanina em tirosina. Em crianças normais, menos de 50% da ingestão dietética de fenilalanina é necessária à síntese proteica. O restante é convertido em tirosina pelo sistema da fenilalanina hidroxilase (Fig. 6-7). Quando o metabolismo da fenilalanina está bloqueado devido a uma ausência da enzima PAH, entram em cena pequenas derivações (*shunts*), gerando vários intermediários que são excretados em grande quantidade na urina e no suor, o que transmite um *odor bolorento forte ou fétido* aos bebês afetados. Acredita-se que a fenilalanina em excesso ou seus metabólitos contribua para o dano cerebral na PKU. A carência concomitante de tirosina (Fig. 6-7), um precursor da melanina, é responsável pela cor clara da pele e do cabelo.

No nível molecular, aproximadamente 500 alelos mutantes do gene *PAH* foram identificados, alguns dos quais causadores de uma deficiência grave da enzima. Bebês com mutações resultantes em uma ausência de atividade de PAH apresentam-se com características clássicas de PKU, enquanto os que têm aproximadamente 6% da atividade residual aprsentam doença mais branda. Ademais, algumas mutações resultam em

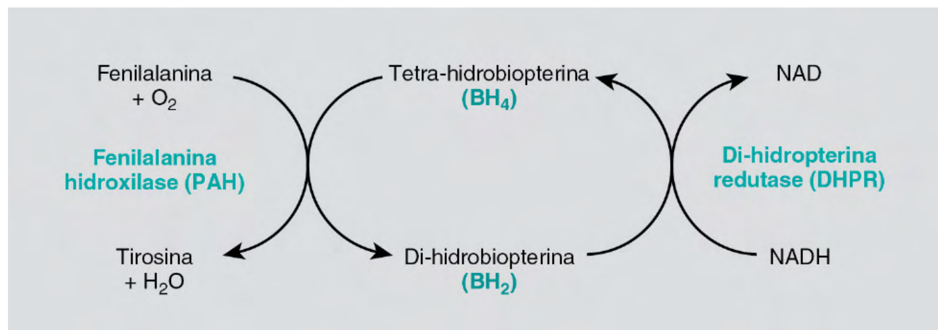


Figura 6-7 Sistema fenilalanina hidroxilase. NADH, nicotinamida adenina dinucleotídeo, forma reduzida.

elevações apenas discretas nos níveis sanguíneos de fenilalanina sem dano neurológico associado. É importante reconhecer esta última condição, denominada *hiperfenilalaninemia benigna*, pois as pessoas afetadas podem ter exames de triagem positivos, mas não adquirirem as marcas da PKU. Em virtude dos numerosos alelos causadores de doença do gene da fenilalanina hidroxilase, o diagnóstico molecular é impraticável, e a medida dos níveis séricos de fenilalanina é necessário para diferenciar hiperfenilalaninemia benigna de PKU; os níveis neste último distúrbio são tipicamente cinco vezes (ou mais) maiores do que o normal. Quando o diagnóstico é estabelecido, é possível determinar a mutação específica que causa PKU. Com essa informação, pode-se fazer a testagem de portadores em membros da família em risco.

Enquanto 98% dos casos de PKU são atribuíveis a mutações em PAH, aproximadamente 2% são provenientes de anormalidades na síntese ou na reciclagem do cofator *tetra-hidrobiopterina* (Fig. 6-7). *O reconhecimento clínico dessas formas variantes de PKU é importante para estabelecer um prognóstico, pois os pacientes não podem ser tratados por restrição dietética de fenilalanina.*

Galactosemia

A galactosemia é um distúrbio autossômico recessivo do metabolismo da galactose que afeta um em 60.000 nativivos. Normalmente, a lactase divide a lactose, o principal carboidrato do leite dos mamíferos, em glicose e galactose nas microvilosidades intestinais. A galactose é então convertida em glicose em várias etapas, nas quais a enzima galactose-1-fosfato uridiltransferase (GALT) é necessária. A ausência dessa enzima, em virtude de mutações homozigotas no gene codificador *GALT*, é responsável pela galactosemia. Como resultado dessa deficiência de transferase, a galactose-1-fosfato e outros metabólitos, incluindo galactitol, acumulam-se em diversos tecidos, incluindo o fígado, o baço, o cristalino ocular, os rins e o córtex cerebral.

O fígado, os olhos e o cérebro recebem o maior impacto do dano. A hepatomegalia de início precoce deve-se amplamente a alterações gordurosas, mas com o tempo uma fibrose difusa que se assemelha muito à cirrose do uso abusivo de álcool pode sobrevir (Capítulo 15). As pessoas acometidas desenvolvem opacificação da lente (catarata), provavelmente porque a lente absorve água e incha à medida que o galactitol, produzido por vias metabólicas alternativas, se acumula e aumenta a sua tonicidade. Alterações inespecíficas aparecem no sistema nervoso central (CNS), incluindo perda de células nervosas, gliose e edema. Não há entendimento claro do mecanismo de lesão ao fígado e ao cérebro.

Quase desde o nascimento, os bebês acometidos não conseguem se desenvolver. *Vômitos* e *diarreia* surgem poucos dias depois da ingestão de leite. *Icterícia* e *hepatomegalia* tornam-se evidentes durante a primeira semana de vida. O acúmulo de galactose e galactose-1-fosfato nos rins prejudica o transporte de aminoácidos, resultando em aminoacidúria. Septicemia fulminante por *Escherichia coli* ocorre com mais frequência. Pode-se suspeitar do diagnóstico de galactosemia a partir da demonstração na urina de um açúcar redutor que não a glicose, mas os exames que identificam diretamente a deficiência da transferase nos leucócitos e nas hemácias são mais confiáveis. O diagnóstico pré-natal é possível por meio do exame da atividade de GALT em células do líquido amniótico ou pela determinação do nível de galactitol no sobrenadante do líquido amniótico.

Muitas das mudanças clínicas e morfológicas da galactosemia podem ser prevenidas ou atenuadas pela remoção precoce da galactose da dieta durante pelo menos os primeiros dois anos de vida. O controle instituído logo depois do nascimento previne o desenvolvimento de catarata e dano hepático e permite o desenvolvimento quase normal. Entretanto, mesmo com as restrições dietéticas, atualmente já está estabelecido que os pacientes mais velhos com frequência são afetados por um distúrbio da fala e insuficiência gonadal (especialmente insuficiência ovariana prematura) e, menos comumente, uma condição atáxica.

RESUMO

Fenilcetonúria

- A PKU é um distúrbio de herança autossômica recessiva causado pela ausência da enzima fenilalanina hidroxilase e a consequente incapacidade de metabolizar fenilalanina.
- As manifestações clínicas da PKU não tratada podem incluir retardo mental grave, convulsões e hipopigmentação da pele, que podem ser evitados pela restrição da ingestão de fenilalanina na dieta.
- Pacientes do gênero feminino com PKU que interrompem o tratamento nutricional podem dar à luz bebês com malformações e comprometimento neurológico decorrentes da passagem transplacentária de metabólitos da fenilalanina.

Galactosemia

- A galactosemia é causada pela ausência hereditária da enzima GALT, levando ao acúmulo de galactose-1-fosfato e seus metabólitos nos tecidos.
- As manifestações clínicas podem incluir icterícia, dano hepático, cataratas, dano neural, vômitos, diarreia e septicemia por *E. coli*. A restrição dietética de galactose pode prevenir pelo menos parte das complicações mais graves.

Doenças de Armazenamento Lisossômico

Os lisossomos, o sistema digestório das células, contêm uma variedade de enzimas hidrolíticas que estão envolvidas na degradação de substratos complexos, como esfingolipídeos e mucopolissacarídeos, em produtos finais solúveis. Essas moléculas grandes podem originar-se da renovação (*turnover*) de organelas intracelulares que entram nos lisossomos por autofagia ou ser adquiridas de fora da célula por fagocitose. Com a ausência hereditária de uma enzima lisossômica, o catabolismo de seu subatrato permanece incompleto, levando ao acúmulo dos metabólitos insolúveis parcialmente degradados nos lisossomos (Fig. 6-8). Aproximadamente 40 doenças de armazenamento lisossômico foram identificadas, cada uma resultando da ausência funcional de uma enzima lisossômica específica ou proteínas envolvidas na sua função. Tradicionalmente, os distúrbios de armazenamento lisossômico são divididos em categorias amplas com base na natureza bioquímica dos substratos e dos metabólitos acumulados, porém uma classificação mecanicista baseia-se no defeito molecular subjacente (Tabela 6-4). Dentro de cada grupo estão as diversas entidades, cada qual resultante da deficiência de uma enzima específica. A despeito dessa complexidade, alguns aspectos são comuns à maioria das doenças nesse grupo:

- Transmissão autossômica recessiva.
- População de pacientes consistindo em lactentes e crianças pequenas.
- Depósito de intermediários insolúveis no sistema fagocitário mononuclear, dando origem à hepatoesplenomegalia.
- Acometimento frequente do SNC com dano neuronal associado.

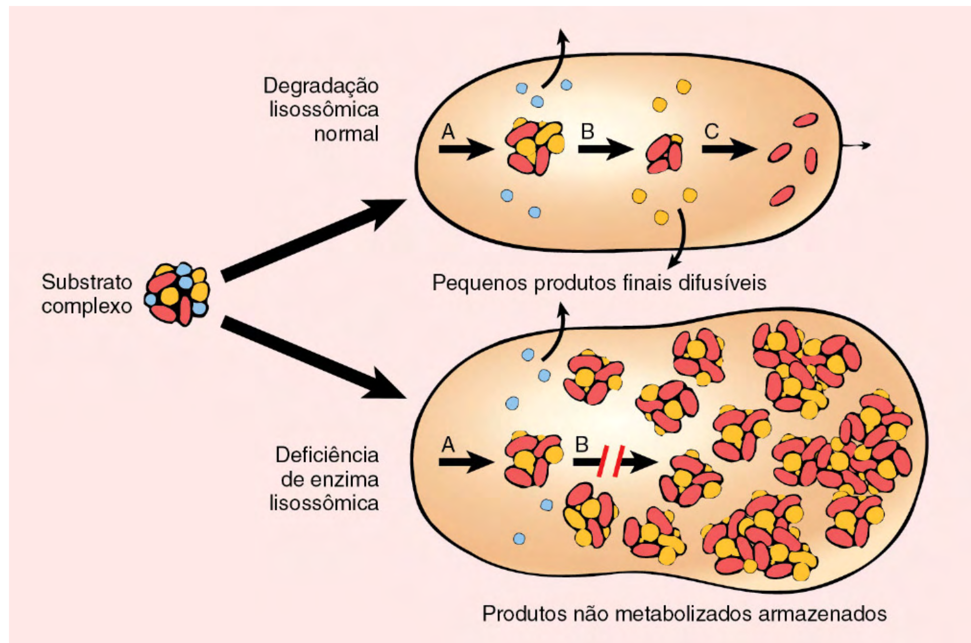


Figura 6-8 Patogenia das doenças de armazenamento lisossômico. Nesse exemplo, um substrato complexo é normalmente degradado por uma série de enzimas lisossômicas (A, B e C) em produtos finais solúveis. Se houver deficiência ou mau funcionamento de uma das enzimas (p. ex., *B*), o catabolismo é incompleto, e intermediários insolúveis acumulam-se nos lisossomos.

- Disfunções celulares, causadas não só pelo depósito de material não digerido, mas também por uma cascata de eventos secundários desencadeada, por exemplo, pela ativação de macrófagos e liberação de citocinas.

Felizmente para as vítimas potenciais dessas doenças, a maioria dessas condições é muito rara e sua descrição detalhada é relegada melhor a textos e revisões especializadas. Apenas algumas das condições mais comuns são consideradas aqui. A doença de armazenamento de glicogênio tipo II (doença de Pompe), também um distúrbio lisossômico, será discutida posteriormente neste capítulo.

Doença de Tay-Sachs (Gangliosidose G_{M2}: Deficiência em Hexosaminidase β)

As gangliosidoses são caracterizadas pelo acúmulo de gangliosídeos, principalmente no cérebro, como resultado da deficiência de uma enzima lisossômica catabólica. Dependendo do gangliosídeo envolvido, esses distúrbios são subclassificados em

Tabela 6-4 Distúrbios de Armazenamento Lisossômico

Categoria da Doença	Doença	Deficiência
Defeito primário de hidrolase lisossômica	Doença de Gaucher Gangliosidose G_{M1} Doença de Tay-Sachs Doença de Sandhoff Doença de Fabry Doença de Krabbe Doença de Niemann-Pick, tipos A e B	Glicocerebrosidase G_{M1}-β-galactosidase Hexosaminidase, subunidade α Hexosaminidase, subunidade β α-Galactosidase A Galactosilceramidase Esfingomielinase
Defeito do processamento pós-translacional de enzimas lisossômicas	Mucossulfatidose (sulfatidose juvenil)	Múltiplas sulfatases
Direcionamento ineficaz da hidrolase sintetizada para o lisossomo	Mucolipidose tipos II e III alfa/beta	*N*-acetil glicosamina-I-fosfotransferase
Defeito na proteção de enzimas lisossômicas	Galactosialidose	Proteína protetora catepsina A (β-galactosidase e neuraminidase)
Defeito nas proteínas lisossômicas não enzimáticas solúveis	Deficiência de proteína ativadora de G_{M2}, variante AB Deficiência de proteína ativadora de esfingolipídios	Proteína ativadora de G_{M2} Proteína ativadora de esfingolipídios
Deficiência de proteína transmembrana (não enzimática)	Doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) Doença de Salla (armazenamento de ácido siálico livre)	*NPC1* e *NPC2* Sialina

Dados de Jeykumar M, Dwek RA, Butters TD, PLatt FM: Storage solutions: treating lysosomal disorders of the brain. Nat Ver Neurosci 6:1, 2005.

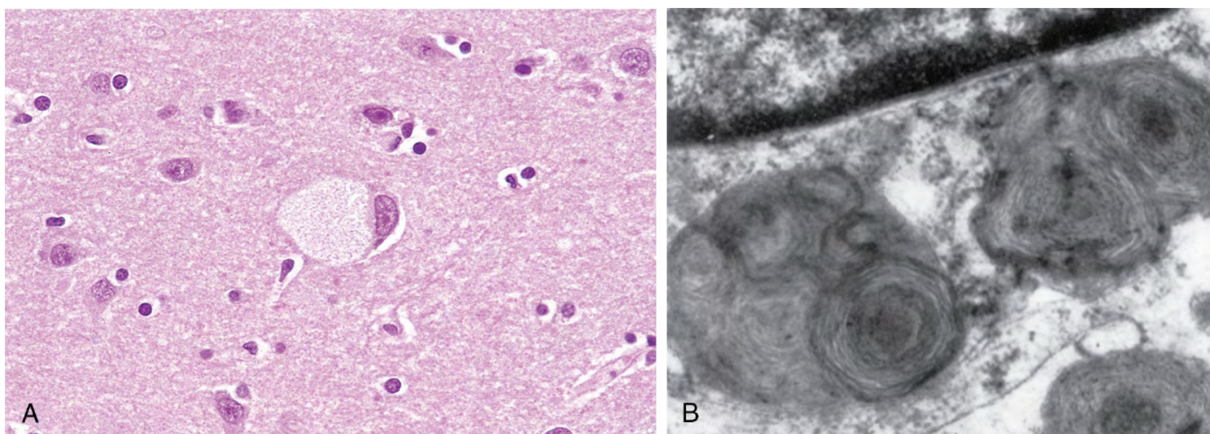


Figura 6-9 Células ganglionares na doença de Tay-Sachs. **A**, Sob microscopia óptica, um grande neurônio tem vacuolizações lipídicas óbvias. **B**, Uma porção de um neurônio sob microscopia eletrônica mostra lisossomos proeminentes com configurações espiraladas. Parte do núcleo está demonstrada acima.
(A, Cortesia do Dr. Arthur Weinberg, Departament of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas. B, Cortesia do Dr. Joe Rutledge, Children's Regional Medical Center, Seattle, Washington.)

categorias G_{M1} e G_{M2}. A doença de Tay-Sachs, de longe a mais comum das gangliosidoses, é caracterizada por uma mutação e consequente deficiência da subunidade β da enzima hexosaminidase A, necessária à degradação de G_{M2}. Mais de 100 mutações foram descritas; a maioria afeta o enovelamento proteico ou o transporte intracelular. O cérebro é principalmente afetado, por estar mais envolvido no metabolismo dos gangliosídeos. O *depósito de G_{M2}* ocorre nos neurônios, cilindros axônicos dos nervos e células gliais por todo o SNC. As células acometidas parecem tumefactas e, às vezes, espumosas (Fig. 6-9, A). A microscopia eletrônica revela configurações espiraladas nos lisossomos compostas de camadas de membranas como uma cebola (Fig. 6-9, B). Essas mudanças patológicas são encontradas por todo o SNC (incluindo a medula espinhal), nervos periféricos e sistema nervoso autônomo. A retina é usualmente acometida também, e a palidez produzida pelas células ganglionares tumefactas na retina periférica resulta em uma mancha contrastante "vermelho-cereja" na mácula central relativamente poupada.

A base molecular da lesão neuronal não está totalmente entendida. Como, em muitos casos, a proteína mutante está não dobrada (*unfolded*) ou mal dobrada, ela induz a chamada resposta à "proteína não dobrada" ou mal dobrada (Capítulo 1). Se essas proteínas não dobradas não forem estabilizadas por chaperonas, elas desencadeiam apoptose. Esses achados motivaram ensaios clínicos de *terapia de chaperonas moleculares* para essas e outras doenças de armazenamento lisossômico. Esse tipo de terapia envolve o uso de pequenas moléculas que aumentam a síntese auxiliar (das chaperonas) ou reduzem a degradação de proteínas mal dobradas pelos proteossomos.

Na variante infantil aguda mais comum da doença de Tay-Sachs, os bebês parecem normais ao nascer, porém a fraqueza motora começa em 3-6 meses de vida, seguida por comprometimento neurológico, início de cegueira e disfunções neurológicas progressivamente mais graves. O óbito ocorre dentro de 2-3 anos. A doença de Tay-Sachs, assim como outras lipidoses, é mais comum em judeus asquenazi, entre os quais a frequência de portadores heterozigotos é estimada em um em 30. Os portadores heterozigotos podem ser detectados confiavelmente pela estimação do nível de hexosaminidase sérica ou por análise do DNA.

Doença de Niemann-Pick Tipos A e B

O tipo A e o tipo B da doença de Niemann-Pick são entidades relacionadas, caracterizadas por deficiência primária de esfingomielinase ácida e o acúmulo resultante de esfingomielina. No tipo A, caracterizado por deficiência grave de esfingomielinase, a degradação de esfingomielina em ceramida e fosforilcolina é prejudicada, e a esfingomielina em excesso acumula-se em todas as células fagocíticas e nos neurônios. Os macrófagos ficam cheio de gotículas ou partículas do lipídio complexo, concedendo vacuolização fina ou espumosidade ao citoplasma (Fig. 6-10). A microscopia eletrônica confirma que os vacúolos são lisossomos secundários estufados que, com frequência, contêm corpos citoplasmáticos membranosos assemelhando-se a figuras de mielina lamelada concêntricas, por vezes denominadas corpos de "zebra". Em virtude de seu conteúdo de células fagocitárias elevado, *os órgãos mais gravemente afetados são o baço, o fígado, a medula óssea, os linfonodos e os pulmões.* A distensão esplênica pode ser marcante. Além disso, todo o SNC, incluindo a medula espinhal e os gânglios, está envolvido nesse processo trágico e implacável. Os neurônios afetados mostram-se distendidos e vacuolados em consequência do depósito de lipídios. Essa variante manifesta-se no lactente com *visceromegalia maciça e deterioração neurológica grave.* O óbito geralmente ocorre nos primeiros três anos de vida. Comparativamente, pacientes com a variante tipo B apresentam organomegalia, mas sem

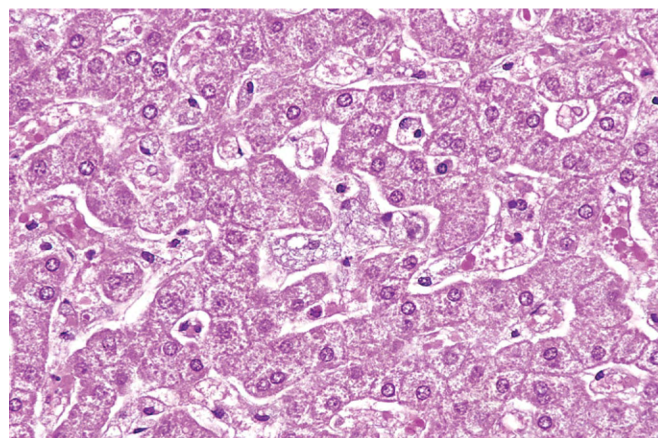


Figura 6-10 Doença de Niemann-Pick no fígado. Os hepatócitos e as células de Kupffer têm aparência vacuolada espumosa resultante do depósito de lipídios.
(Cortesia do Dr. Arthur Weinberg, Departament of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

manifestações neurológicas. A estimação da atividade da esfingomielinase nos leucócitos ou fibroblastos cultivados pode ser usada para diagnosticar casos suspeitos, bem como para detectar portadores. O diagnóstico pré-natal é possível por ensaios enzimáticos ou análise de sonda do DNA.

Doença de Niemann-Pick Tipo C

Embora anteriormente considerada como relacionada à doença de Niemann-Pick tipo A e tipo B, o tipo C (NPC) é bastante distinta em termos bioquímicos e moleculares e é mais comum do que os tipos A e B combinados. Mutações em dois genes relacionados, *NPC1* e *NPC2*, podem dar origem ao distúrbio, sendo que o *NPC1* é responsável pela maioria dos casos. Diferentemente das outras doenças de armazenamento lisossômico, a NPC deve-se basicamente a um defeito primário no transporte lipídico. As células afetadas acumulam colesterol e gangliosídeos como G_{M1} e G_{M2}. Tanto NPC1 como NPC2 estão envolvidos no transporte de colesterol livre dos lisossomos para o citoplasma. A NPC é clinicamente heterogênea. A forma mais comum manifesta-se na infância e é marcada por ataxia, paralisia supranuclear do olhar vertical, distonia, disartria e regressão psicomotora.

Doença de Gaucher

A doença de Gaucher resulta da mutação no gene que codifica a glicocerebrosidase. Existem três variantes autossômicas recessivas da doença de Gaucher decorrentes de mutações alélicas distintas. Comum a todas é a atividade variavelmente deficiente de um glicocerebrosídeo que normalmente separa o resíduo de glicose de ceramida. Esse déficit leva a um acúmulo de glicocerebrosidase, um intermediário no metabolismo glicolipídico, nas células mononucleares fagocíticas e sua transformação nas chamadas células de Gaucher. Normalmente, os glicolipídios derivados da degradação das hemácias senescentes são sequencialmente degradados pelas células fagocitárias do corpo, particularmente no fígado, no baço e na medula óssea. Na doença de Gaucher, a degradação cessa no nível dos glicocerebrosídeos, que se acumulam nos fagócitos. Esses fagócitos — as células de Gaucher — aumentam, sendo que alguns chegam a um diâmetro de até 100 μm em virtude do acúmulo de lisossomos distendidos e adquirem aparência citoplásmica patognomômica caracterizada como "papel de seda amassado" (Fig. 6-11). Não há presença de vacuolização. Fica claro agora que a doença de Gaucher é causada não só pelo ônus do depósito de material, como também pela ativação de macrófagos. Níveis elevados de citoquinas derivadas de macrófagos, como interleucinas (IL-1, IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF), são encontrados nos tecidos afetados.

Uma variante, o tipo I, também denominada *forma não neuronopática crônica*, responde por 99% dos casos de doenças de Gaucher. Essa variante é caracterizada por acometimento ósseo clínico ou radiográfico (osteopenia, lesões líticas focais e osteonecrose) em 70-100% dos casos. Outros aspectos incluem hepatomegalia e ausência de acometimento do SNC. O baço com frequência mostra-se aumentado, até mesmo em proporções maciças, chegando a preencher todo o abdome. Células de Gaucher são encontradas no fígado, no baço, nos linfonodos e na medula óssea. A substitução da medula e a erosão cortical podem produzir lesões esqueléticas radiograficamente visíveis, bem como redução nos elementos formados do sangue. Acredita-se que as alterações ósseas sejam causadas pelas citoquinas derivadas de macrófagos citadas anteriormente. O tipo I é mais comum em judeus asquinazi; diferentemente das outras variantes, essa é compatível com vida longa. As variantes tipos II e III são caracterizadas por sinais e sintomas neurológicos. No tipo II, essas manifestações aparecem durante a fase de lactente (*forma neuronopática infantil aguda*) e são mais graves, enquanto no tipo III elas surgem mais tarde e são mais brandas (*forma neuronopática crônica*). Embora o fígado e o baço sejam acometidos também, as manifestações clínicas nos tipos II e III são dominadas por transtornos neurológicos, incluindo convulsões e deterioração mental progressiva. O nível de glicocerebrosídeos em leucócitos e fibroblastos cultivados é útil para diagnosticar e detectar portadores heterozigotos.

A terapia atual visa à reposição enzimática durante toda a vida por infusão de glicocerebrosidase recombinante. Uma forma mais moderna de terapia envolve reduzir o substrato (glicocerebrosídeo) pela administração oral de fármacos que inibem o glicocerebrosídeo sintase. Como a glicosilceramida é reduzida, seu acúmulo também é menor. Ensaios clínicos recentes em seres humanos mostraram um potencial promissor considerável dessa modalidade terapêutica, com diminuição da esplenomegalia e melhoras na doença esquelética. No horizonte está a terapia genética de glicocerebrosidase envolvendo infusão de células-tronco hematopoiéticas autólogas transfectadas com o gene normal.

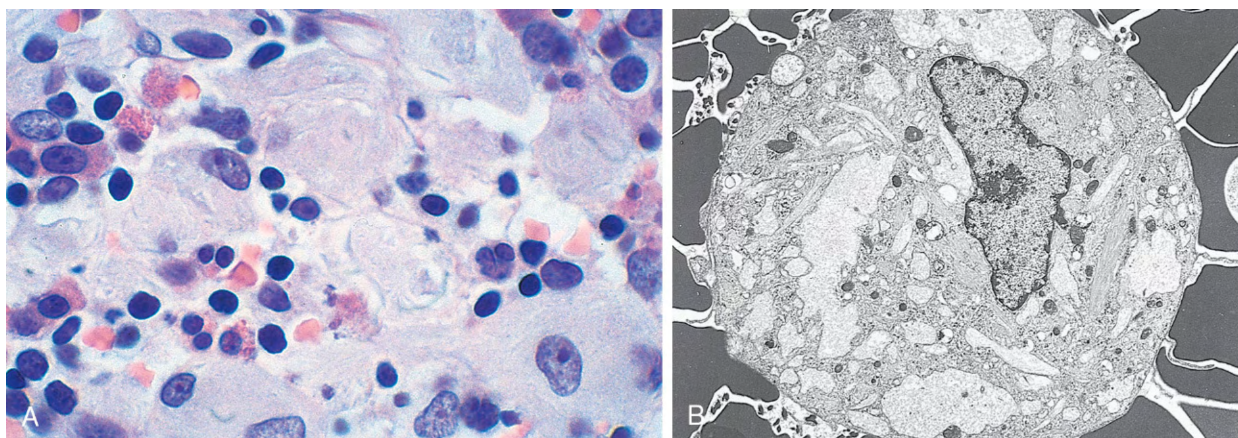


Figura 6-11 Doença de Gaucher envolvendo a medula óssea. **A**, Células de Gaucher com citoplasma granular abundante repleto de lipídios. **B**, Micrografia eletrônica das células de Gaucher com lisossomos alongados distendidos.

(Cortesia do Dr. Matthew Fries, Departament of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

Mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses (MPS) são caracterizadas pela degradação defeituosa (e, portanto, depósito excessivo) de mucopolissacarídeos em diversos tecidos. Lembre-se de que os mucopolissacarídeos formam uma parte da substância fundamental e são sintetizados por fibroblastos do tecido conjuntivo. Grande parte dos mucopolissacarídeos é secretada na substância fundamental, mas determinada fração é degradada nos lisossomos. Múltiplas enzimas estão envolvidas nessa via catabólica; é a ausência dessas enzimas que leva ao acúmulo de mucopolissacarídeos nos lisossomos. Diversas variantes clínicas da MPS, classificadas numericamente como MPS I a MPS VII, foram descritas, cada uma decorrente da deficiência de uma enzima específica. Os mucopolissacarídeos que se acumulam nos tecidos incluem sulfato de dermatan, sulfato de heparan, sulfato de queratan e (em alguns casos) sulfato de condroitina.

Hepatoesplenomegalia, deformidades esqueléticas, lesões das valvas cardíacas e depósitos arteriais subendoteliais, particularmente nas artérias coronárias, e lesões cerebrais são processos comuns a todas as MPS. Em muitas das síndromes mais prolongadas, as lesões subendoteliais coronárias levam a isquemia miocárdica. *Assim, infarto do miocárdio e descompensação cardíaca são causas importantes de óbito.* A maioria dos casos estão associados a *características faciais grosseiras, embaçamento da córnea, rigidez das articulações e retardo mental*. A excreção urinária dos mucopolissacarídeos acumulados com frequência é maior. Com todos esses distúrbios, exceto um, a hereditariedade é autossômica recessiva; a exceção, a síndrome de Hunter, é uma doença recessiva ligada ao X. Das sete variantes reconhecidas, apenas duas síndromes bem caracterizadas serão discutidas brevemente aqui.

A MPS tipo I, também conhecida como *síndrome de Hurler*, é causada por uma deficiência de α-L-iduronidase. Na síndrome de Hurler, as crianças afetadas têm expectativa de vida de 6-10 anos, e o óbito com frequência deve-se a complicações cardíacas. O acúmulo de sulfato de dermatan e sulfato de heparan é visto em células do sistema mononuclear fagocitário, nos fibroblastos, no endotélio e células do músculo liso da parede vascular. As células afetadas são tumefactas e têm citoplasma claro, resultantes do acúmulo de material positivo para coloração de ácido periódico de Schiff dentro dos lisossomos vacuolados distendidos. Inclusões lisossômicas também são encontradas nos neurônios, causando retardo mental.

A outra variante bem caracterizada, a MPS tipo II ou *síndrome de Hunter*, difere da síndrome de Hurler em termos de modo de herança (ligado ao X), na ausência de embaçamento corneano e evolução clínica com frequência mais branda. Assim como na síndrome de Hurler, os mucopolissacarídeos acumulados na síndrome de Hunter são sulfato de heparan e sulfato de dermatan, porém decorrentes de uma deficiência de L-iduronato sulfatase. A despeito da diferença na deficiência enzimática, um acúmulo de substratos idênticos ocorre porque a degradação de sulfato de heparan e sulfato de dermatan requer tanto α-L-iduronidase como a sulfatase; se uma estiver ausente, a degradação é bloqueada.

RESUMO

Doenças de Armazenamento Lisossômico

- A *doença de Tay-Sachs* é causada pela incapacidade de metabolizar gangliosídeos G_{M2} em virtude da ausência da subunidade β da hexosaminidase lisossômica. Gangliosídeos G_{M2} acumulam-se no SNC e causam retardo mental grave, cegueira, fraqueza motora e óbito em 2-3 anos de idade.
- Os *tipos A e B da doença de Niemann-Pick* são causados por deficiência de esfingomielinase. No mais grave, a variante tipo A, o acúmulo de esfingomielina no sistema nervoso resulta em dano neuronal. Lipídios também são armazenados em fagócitos no fígado, no baço, na medula óssea e nos linfonodos, causando distensão. No tipo B, o dano neuronal não está presente.
- A *doença de Niemann-Pick tipo C* é causada por um defeito no transporte de colesterol e acúmulo resultante de colesterol e gangliosídeos no sistema nervoso. As crianças acometidas exibem ataxia, disartria e regressão psicomotora.
- A *doença de Gaucher* resulta da ausência da enzima lisossômica glicocerebrosidase e acúmulo de glicocerebrosídeo em células mononucleares fagocitárias. Na mais comum, a variante tipo I, os fagócitos afetados aumentam (células de Gaucher) e acumulam-se no fígado, no baço e na medula óssea, causando hepatoesplenomegalia e erosão óssea. Os tipos II e III são caracterizados por acometimento neuronal variável.
- As *mucopolissacaridoses* resultam do acúmulo de mucopolissacarídeos em muitos tecidos, incluindo fígado, baço, coração, vasos sanguíneos, córnea e articulações. Os pacientes acometidos em todas as formas apresentam características faciais grosseiras. As manifestações da síndrome de Hurler incluem embaçamento corneano, depósitos valvares e arteriais coronarianos e óbito na infância. A síndrome de Hunter está associada a um curso clínico mais brando.

Doenças de Depósito de Glicogênio (Glicogenoses)

Deficiência hereditária de qualquer uma das enzimas envolvidas na síntese ou degradação de glicogênio pode resultar no acúmulo excessivo de glicogênio ou alguma forma anormal de glicogênio em diversos tecidos. O tipo de glicogênio armazenado, sua localização intracelular e a distribuição tissular das células afetadas variam dependendo da deficiência enzimática específica. Independentemente do tecido ou das células afetadas, o glicogênio com mais frequência se deposita dentro do citoplasma ou, às vezes, dentro dos núcleos. Uma variante, a doença de Pompe, é uma forma de doença de depósito lisossômico porque a enzima ausente está localizada nos lisossomos. A maioria das glicogenoses é herdada como doença autossômica recessiva, assim como é comum com síndromes de "enzimas ausentes".

Aproximadamente uma dúzia de formas de glicogenoses foram descritas em associação com deficiências enzimáticas específicas. Com base em achados fisiopatológicos, elas podem ser agrupadas em três categorias (Tabela 6-5):

- *Tipo hepático*. O fígado contém enzimas que sintetizam glicogênio para armazenamento e também o decompõe em glicose livre. Por isso, uma deficiência das enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo do glicogênio está associada a dois efeitos clínicos importantes: *aumento do fígado em virtude ao armazenamento de glicogênio e hipoglicemia em virtude de insuficiência de produção de glicose* (Fig. 6-12). A *doença de Von Gierke* (glicogenose tipo I), resultante da falta de glicose-6-fosfatase, é o exemplo mais importante da forma hepática de glicogenose (Tabela 6-5).
- *Tipo miopático*. No músculo estriado, o glicogênio é uma fonte importante de energia. Naturalmente, a maioria das formas

Tabela 6-5 Principais Subgrupos de Glicogenoses

Categoria Clinicopatológica	Tipo Específico	Deficiência de Enzima	Mudanças Morfológicas	Manifestações Clínicas
Tipo hepático	Hepatorrenal (doença de von Gierke tipo I)	Glicose-6-fosfatase	*Hepatomegalia:* acúmulos intracitoplasmáticos de glicogênio e pequenas quantidades de lipídios; glicogênio intranuclear *Renomegalia:* acúmulos intracitoplasmáticos de glicogênio em células epiteliais tubulares corticais	Em pacientes não tratados, déficit do crescimento, retardo do desenvolvimento, hepatomegalia e renomegalia Hipoglicemia devida à não mobilização da glicose, com frequência levando a convulsões Hiperlipidemia e hiperuricemia resultantes do desarranjo do metabolismo da glicose; muitos pacientes desenvolvem gota e xantomas cutâneos Tendência a sangramentos devidos a disfunção plaquetária Com tratamento (aporte contínuo de glicose), a maioria dos pacientes sobrevive e desenvolve complicações posteriores (p. ex., adenomas hepáticos)
Tipo miopático	Síndrome de McArdle (tipo V)	Fosforilase muscular	*Músculo esquelético apenas:* acúmulos de glicogênio predominantes em localização subsarcolemal	Câibras dolorosas associadas a exercício extenuante Mioglobinúria ocorre em 50% dos casos Início na fase adulta (>20 anos de idade) O exercício físico muscular não consegue elevar o nível de lactato no sangue venoso Compatível com longevidade normal
Tipo misto	Glicogênese generalizada (doença de Pompe, tipo II)	Glicosidase lisossômica (maltase ácida)	*Hepatomegalia branda:* inchaço dos lisossomos com glicogênio, criando um padrão citoplasmático rendado *Cardiomegalia:* glicogênio dentro do sarcoplasma, bem como envolto por membrana *Músculo esquelético:* similar ao coração (ver acima em cardiomegalia)	Cardiomegalia maciça, hipotonia muscular e insuficiência respiratória antes dos dois anos de idade Forma adulta mais branda com envolvimento musculoesquelético apenas; manifesta-se com miopatia crônica

de doença de depósito de glicogênio afeta os músculos. Quando as enzimas envolvidas na glicólise são deficientes, ocorre depósito de glicogênio nos músculos e fraqueza muscular associada devido à produção de energia prejudicada. Tipicamente, *as formas miopáticas das doenças de depósito de glicogênio são marcadas por câibras musculares depois do exercício, mioglobinúria e a não indução pelo exercício de elevação nos níveis sanguíneos de lactato por causa de um bloqueio na glicólise*. A doença de McArdle (glicogenose tipo V), resultante de uma deficiência de fosforilase muscular, é o protótipo das glicogenoses miopáticas.

- A glicogenose tipo II (*doença de Pompe*) é causada por uma deficiência de ácido maltase e, portanto, está associada ao depósito de glicogênio em praticamente todos os órgãos, porém a cardiomegalia é a mais proeminente. A maioria dos pacientes acometidos morre dentro de dois anos depois da manifestação da insuficiência cardiorrespiratória. A terapia com a enzima ausente (glicosidase) pode reverter o dano ao músculo cardíaco e aumentar um pouco a longevidade.

RESUMO

Doenças de Depósito de Glicogênio

- A deficiência hereditária de enzimas envolvidas no metabolismo do glicogênio pode resultar no depósito (armazenamento) de formas normais ou anormais de glicogênio, predominantemente no fígado ou nos músculos ou em todos os tecidos.
- Na *forma hepática* (doença de von Gierke), as células hepáticas armazenam glicogênio em virtude da ausência de glicose-6-fosfatase hepática. Existem diversas *formas miopáticas*, incluindo a doença de McArdle, na qual a carência de fosforilase muscular dá origem ao depósito nos músculos esqueléticos e câibras depois do exercício. Na *doença de Pompe*, há uma falta de ácido maltase lisossômico, e todos os órgãos são afetados, mas o acometimento cardíaco é predominante.

Doenças Causadas por Mutações em Genes Codificadores de Proteínas que Regulam o Crescimento Celular

Conforme detalhado no Capítulo 5, duas classes de genes, proto-oncogenes e genes de supressão tumoral, regulam o crescimento e a diferenciação celular normal. Mutações que afetam esse genes, com mais frequência nas células somáticas, estão envolvidas na patogenia de tumores. Entretanto, em aproximadamente 5-10% de todos os cânceres, mutações que afetam determinados genes de supressão tumoral estão presentes em

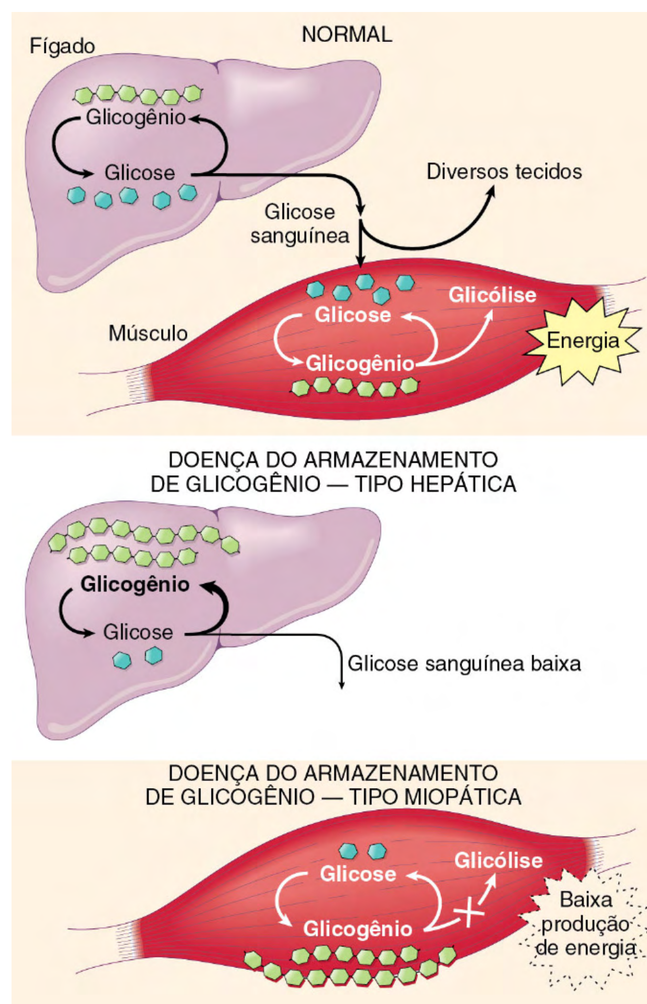


Figura 6-12 Em cima, Esquema simplificado do metabolismo normal do glicogênio no fígado e nos músculos esqueléticos. **No meio,** Efeitos de uma deficiência hereditária das enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo do glicogênio. **Embaixo**, Consequências de uma deficiência genética nas enzimas que metabolizam glicogênio nos músculos esqueléticos.

todas as células do corpo, incluindo as células germinativas e, portanto, podem ser transmitidas à prole. Esses genes mutantes predispõem a prole a tumores hereditários, um tópico discutido em mais detalhes no Capítulo 5.

DISTÚRBIOS MULTIGÊNICOS COMPLEXOS

Distúrbios multigênicos complexos — também chamados de distúrbios multifatoriais ou poligênicos — são causados por interações entre formas variantes de genes e fatores ambientais. Uma variante genética que tenha pelo menos dois alelos e ocorra em pelo menos 1% da população é chamada de *polimorfismo*. De acordo com a hipótese doença comum-variante comum, distúrbios multigênicos ocorrem quando muitos polimorfismos, cada qual com efeito modesto e penetrância baixa, são coerdados. Dois outros fatos importantes surgiram a partir de estudos de distúrbios complexos comuns, como o diabetes tipo 1:

- Enquanto os distúrbios complexos resultam da herança coletiva de muitos polimorfismos, polimorfismos diferentes variam em significância. Por exemplo, dos 20-30 genes implicados no diabetes tipo 1, seis ou sete são mais importantes e uns poucos alelos HLA contribuem com mais de 50% do risco (Capítulo 19).
- Alguns polimorfismos são comuns a doenças múltiplas do mesmo tipo, enquanto outros são específicos de cada doença. Essa observação é bem exemplificada nas doenças inflamatórias imunomediadas (Capítulo 4).

Várias características fenotípicas normais são governadas por hereditariedade multigênica, como cor do cabelo, cor dos olhos, cor da pele, estatura e inteligência. Essas características (também conhecidas como *loci controladores de características quantitativas* [QTLs]) exibem uma variação contínua dentro e também através de todos os grupos populacionais. Entretanto, influências ambientais modificam significativamente a expressão fenotípica de características complexas. Por exemplo, o diabetes melito tipo 2 tem muitos dos aspectos de um distúrbio multigênico complexo. Já está bem reconhecido clinicamente que as pessoas acometidas com frequência exibem primeiro manifestações clínicas dessa doença depois de ganhar peso. Assim, a obesidade, bem como outras influências ambientais, revela o traço genético diabético. É preciso ter cautela ao atribuir uma doença a esse modo de herança. Essa atribuição depende de muitos fatores, mas, primeiro, da agregação familiar e da exclusão de modos mendelianos e cromossômicos de transmissão. Uma faixa de níveis de gravidade de uma doença é sugestiva de um distúrbio multigênico complexo, porém, conforme apontado anteriormente, a expressividade variável e a penetrância reduzida de genes mutantes únicos também podem responder por esse fenômeno. Em virtude desses problemas, às vezes é difícil distinguir entre distúrbios mendelianos e multifatoriais.

DISTÚRBIOS CITOGENÉTICOS

Anormalidades cromossômicas ocorrem com muito mais frequência do que geralmente se imagina. Estima-se que aproximadamente um em 200 recém-nascidos tenha alguma forma de anormalidade cromossômica. O número é bem maior em fetos que não sobrevivem ao termo. Estima-se que, em 50% dos abortos espontâneos no primeiro trimestre, o feto tenha uma anormalidade cromossômica. Distúrbios citogenéticos podem resultar de alterações no número ou na estrutura dos cromossomos e afetar cromossomos autossômicos ou sexuais.

Antes de embarcarmos em uma discussão sobre aberrações cromossômicas, é importante revisar a cariotipagem como a ferramenta básica do citogeneticista. Um *cariótipo* é uma representação fotográfica de uma distribuição de metáfase marcada com coloração em que os cromossomos estão arranjados em ordem de tamanho decrescente. Várias técnicas para marcar cromossomos foram desenvolvidas. Com a técnica de corante Giemsa amplamente usada (bandeamento G), é possível observar que cada série cromosssômica tem um padrão distinto de bandas claras e escuras alternadas de amplitude variável (Fig. 6-13). O uso de técnicas de bandeamennto permite a identificação de cada cromossomo e é possível detectar e localizar anormalidades estruturais grandes o suficiente para produzirem mudanças no padrão de bandeamento.

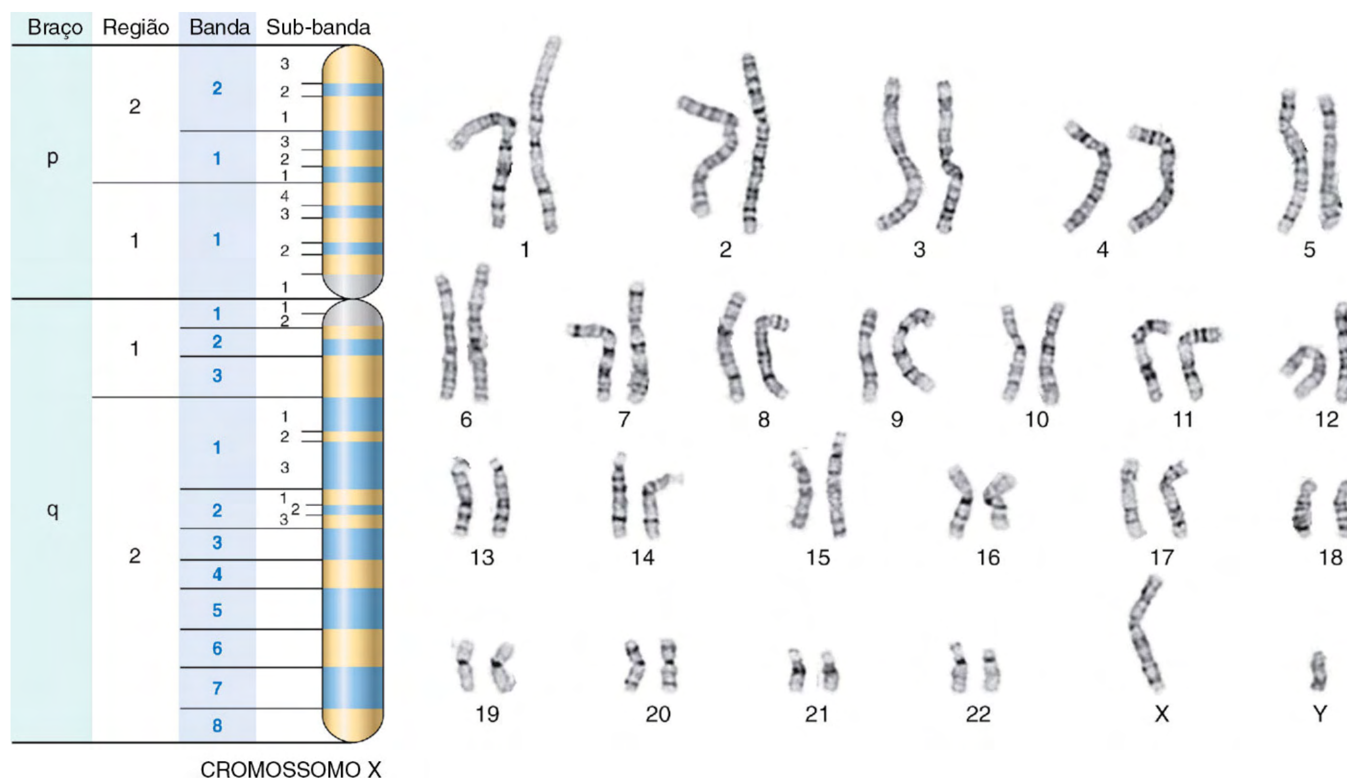


Figura 6-13 Cariótipo com banda G de um homem normal (46,XY). Também é mostrado aqui o padrão de bandeamento G do cromossomo X com nomenclatura de braços, regiões, bandas e sub-bandas.

(Cariótipo cortesia do Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

Anormalidades Numéricas

Nos seres humanos, a contagem normal de cromossomos é 46 (isto é, $2n = 46$). Todo múltiplo exato do número haploide (n) é denominado *euploide*. Números cromossômicos como $3n$ e $4n$ são denominados *poliploides*. A poliploidia geralmente resulta em aborto espontâneo. Qualquer número que não seja um múltiplo exato de n é denominado *aneuploide*. A principal causa de aneuploidia é a não disjunção de um par homólogo de cromossomos na primeira divisão meiótica ou a não separação de cromátides irmãs durante a segunda divisão meiótica. Este último evento também pode ocorrer durante a mitose nas células somáticas, levando à produção de duas células aneuploides. O não pareamento de cromossomos homólogos seguido pelo sortimento aleatório (retardo da anáfase) também pode levar a aneuploidia. Quando ocorre não disjunção no momento da meiose, os gametas formados têm um cromossomo extra ($n + 1$) ou um cromossomo a menos ($n - 1$). A fertilização desses gametas por gametas normais resultaria em dois tipos de zigotos: trissômicos, com um cromossomo extra ($2n + 1$), ou monossômicos ($2n - 1$). A monossomia envolvendo um autossomo é incompatível com a vida, enquanto trissomias de determinados autossomos e monossomia envolvendo cromossomos sexuais são compatíveis com a vida. Estes, como veremos, estão associados a graus variados de anormalidade fenotípica. *Mosaicismo* é um termo usado para descrever a presença de duas ou mais populações de células com diferentes complementos de cromossomos no mesmo indivíduo. No contexto dos números de cromossomos, a não disjunção mitótica pós-zigótica resultaria na produção de uma célula-filha trissômica e uma monossômica; os descendentes dessas células produziriam, então, um mosaico. Conforme discutido posteriormente, o mosaicismo que afeta cromossomos sexuais é comum, enquanto o mosaicismo autossômico, não.

Anormalidades Estruturais

Anormalidades estruturais nos cromossomos geralmente resultam de uma quebra cromossômica seguida por perda ou rearranjo do material. Essas mudanças normalmente são designadas com uma abreviação citogenética na qual *p* (do francês *petit* [pequeno]) denota o braço curto de um cromossomo e *q* o braço longo. Cada braço divide-se então em regiões numeradas (1, 2, 3, e assim por diante) do centômero para fora e, dentro de cada região, as bandas são ordenadas numericamente (Fig. 6-13). Assim, 2q34 indica o cromossomo 2, braço longo, região 3, banda 4. Os padrões de rearranjo cromossômico depois da quebra (Fig. 6-14) são os seguintes:

- *Translocação* implica a transferência de uma parte de um cromossomo para outro cromossomo. O processo geralmente é recíproco (isto é, fragmentos são trocados entre dois cromossomos). Na abreviatura genética, translocações são indicadas por *t* seguido pelos cromossomos envolvidos em ordem numérica — por exemplo, 46,XX,t(2;5)(q31;p14). Essa notação indicaria uma translocação recíproca envolvendo o braço longo (q) do cromossomo 2 na região 3, banda 1, e o braço curto do cromossomo 5, região 1, banda 4. Quando todos os fragmentos quebrados são trocados, a translocação recíproca balanceada resultante (Fig. 6-14) não é prejudicial ao portador, que tem número normal de cromossomos e o complemento inteiro do material genético. Entretanto,

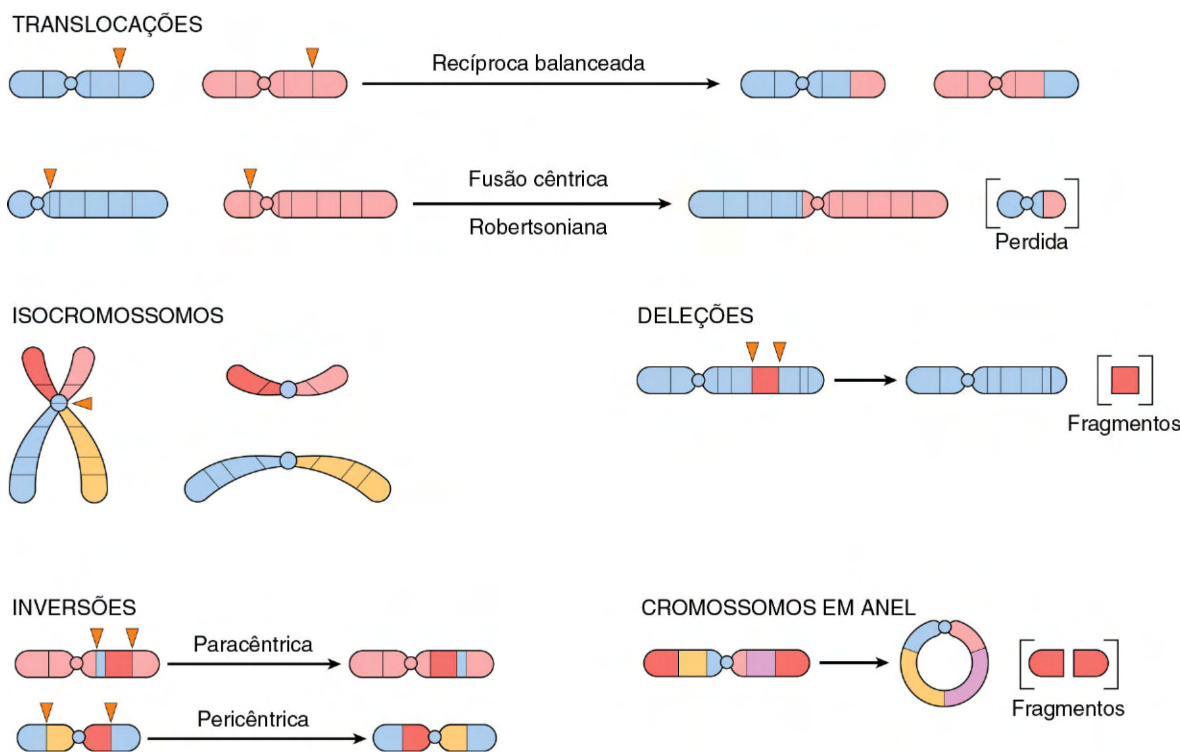


Figura 6-14 Tipos de rearranjos cromossômicos.

durante a gametogênese, gametas anormais (desequilibrados) são formados, resultando em zigotos anormais. Um padrão especial de translocação envolvendo dois cromossomos acrocêntricos é denominado *tipo fusão cêntrica* ou translocação *robertsoniana*. As quebras ocorrem tipicamente próximas ao centrômero, afetando os braços curtos de ambos os cromossomos. A transferência dos segmentos leva a um cromossomo muito grande e outro extremamente pequeno (Fig. 6-14). Os fragmentos curtos são perdidos, e o portador possui 45 cromossomos. Como os braços curtos de todos os cromossomos acrocêntricos carregam genes altamente redundantes (p. ex., genes de RNA ribossômico), tal perda é compatível com a sobrevida. Entretanto, surgem dificuldades durante a gametogênese, resultando na formação de gametas desequilibrados que poderiam levar a uma prole anormal.

- *Isocromossomos* resultam quando o centrômetro divide-se horizontalmente em vez de verticalmente. Um dos dois braços do cromossomo é então perdido, e o braço remanescente é duplicado, resultando em um cromossomo com dois braços curtos apenas ou dois braços longos apenas. O isocromossomo mais comum presente em nativivos envolve o braço longo do cromossomo X e é designado como *i*(*Xq*). Quando ocorre a fertilização por um gameta que contém um cromossomo X normal, o resultado é monossomia para genes em Xp e trissomia para genes em Xq.
- *Deleção* envolve a perda de uma porção de um cromossomo. Uma única quebra pode deletar um segmento terminal. Duas quebras intersticiais, com reunião dos segmentos proximal e distal, podem resultar na perda de um segmento intermediário. O fragmento isolado, que carece de centrômero, jamais chega a sobreviver e, assim, muitos genes são perdidos.
- *Inversões* ocorrem quando há duas quebras intersticiais em um cromossomo, e o segmento se reunifica depois de uma reviravolta completa.
- Um *cromossomo em anel* é uma variante da deleção. Depois da perda de segmentos de cada terminal do cromossomo, os braços se unem formando um anel.

Aspectos Gerais dos Distúrbios Cromossômicos

- Os distúrbios cromossômicos podem estar associados a ausência (deleção, monossomia), excesso (trissomia) ou rearranjos anormais (translocações) de cromossomos.
- Em geral, a perda de material cromossômico produz defeitos mais graves do que o ganho de material cromossômico.
- Material cromossômico em excesso pode resultar de um cromossomo completo (como na trissomia) ou de parte de um cromossomo (como na translocação robertsoniana).
- Desequilíbrios dos cromossomos sexuais (excesso ou perda) são tolerados bem melhor do que desequilíbrios semelhantes dos autossomos.
- Distúrbios dos cromossomos sexuais com frequência produzem anormalidades sutis, às vezes nem detectadas. Não é possível diagnosticar infertilidade, uma manifestação comum, até a adolescência.
- Na maioria dos casos, os distúrbios cromossômicos resultam de mudanças de novo (isto é, os pais são normais, e o risco de recorrência fraterna é baixo). Uma exceção comum, porém importante, a esse princípio é exibida pela forma de translocação da síndrome de Down (descrita posteriormente).

Alguns exemplos de doenças que envolvem mudanças no cariótipo são apresentados a seguir.

Distúrbios Citogenéticos Envolvendo Autossomos

Três trissomias autossômicas (21, 18 e 13) e uma síndrome de deleção do braço curto do cromossomo 5 foram as primeiras anomalias cromossômicas identificadas. Mais recentemente, outras trissomias e síndromes de deleção (como a que afeta 22q) foram descritas. A maioria desses distúrbios é bastante incomum, mas seus aspectos clínicos devem permitir o pronto reconhecimento (Fig. 6-15).

Apenas a trissomia 21 e a deleção 22q11.2 ocorrem com frequência suficiente para merecer mais consideração.

Trissomia 21 (Síndrome de Down)

A síndrome de Down é o mais comum dos distúrbios cromossômicos. Cerca de 95% das pessoas afetadas têm trissomia do cromossomo 21, de forma que sua contagem cromossômica é de 47. Conforme mencionado anteriormente, a causa mais comum de trissomia e, portanto, da síndrome de Down, é a *não disjunção meiótica*. Os pais dessas crianças têm cariótipo normal e são normais em todos os aspectos. *A idade materna tem forte influência* na incidência da síndrome de Down. Ela ocorre em um em 1.550 nativivos de mulheres acima de 20 anos de idade, em contraste com um em 25 nativivos de mulheres acima de 45 anos de idade. A correlação com a idade materna sugere que, na maioria dos casos, a não disjunção meiótica no cromossomo 21 ocorre no óvulo. Na verdade, em 95% dos casos, o cromossomo extra é de origem materna. A razão para a maior suscetibilidade do óvulo à não disjunção não está totalmente entendida. Não foi observado nenhum efeito da idade paterna nos casos em que o cromossomo extra derivou do pai.

Em cerca de 4% de todos os pacientes com trissomia 21, o material cromossômico extra está presente não como cromossomo extra, mas como uma translocação do braço longo do cromossomo 21 para o cromossomo 22 ou 14. Esses casos, com frequência (mas nem sempre), são familiares, e o cromossomo translocado é herdado de um dos progenitores, que tipicamente é portador de uma translocação robertsoniana. Aproximadamente 1% dos pacientes com trissomia 21 são mosaicos, geralmente com uma mistura de 46 e 47 células cromossômicas. Esses casos resultam da não disjunção mitótica do cromossomo 21 durante um estágio inicial da embriogênese. As manifestações clínicas nesses casos são variáveis e mais brandas, dependendo da proporção de células anormais.

Os aspectos clínicos diagnósticos dessa condição — perfil facial achatado, fissuras palpebrais oblíquas e pregas epicânticas (Fig. 6-15) — em geral estão prontamente evidentes, até mesmo ao nascimento. A síndrome de Down é uma das principais causas de retardo mental grave; aproximadamente 80% das pessoas afetadas têm QI de 25-50. Ironicamente, essas crianças em grave desvantagem podem ter temperamento gentil e tímido, e ser mais facilmente orientadas do que seus irmãos normais mais afortunados. O interessante é que alguns mosaicos com síndrome de Down podem ter mudanças fenotípicas mais brandas e, muitas vezes, até mesmo têm inteligência normal ou quase normal. Além das anormalidades fenotípicas e do retardo mental já comentados, outros aspectos clínicos são dignos de nota:

- Aproximadamente 40% dos pacientes têm doença cardíaca congênita, mais comumente defeitos do coxim endocárdico, incluindo defeitos do septo atrial, malformações da valva atrioventricular e defeitos do septo ventricular (Capítulo 10). Os problemas cardíacos são responsáveis pela maioria dos óbitos no período de lactente e na primeira infância. Várias outras malformações congênitas, incluindo atresias do esôfago e do intestino delgado, também são comuns.
- Crianças com trissomia 21 têm 10-20 vezes mais risco de desenvolver leucemia aguda, tanto leucemias linfoblásticas como mieloides agudas (Capítulo 11).
- Praticamente todos os pacientes com trissomia 21 acima dos 40 anos de idade desenvolvem mudanças neuropatológicas características da doença de Alzheimer, um distúrbio degenerativo do cérebro (Capítulo 22).
- Pacientes com síndrome de Down demonstram respostas imunes anormais que os predispõem a infecções graves, particularmente dos pulmões, e a autoimunidade da tireoide (Capítulo 19). Embora diversas anormalidades, afetando principalmente funções das células T, tenham sido relatadas, a base dos distúrbios imunológicos não é clara.

A despeito desses problemas, o melhor cuidado médico aumentou a longevidade de pessoas com trissomia 21. Atualmente, a média de idade no óbito é de 47 anos (bem melhor do que 25 anos em 1983). Embora o cariótipo da síndrome de Down seja conhecido há décadas, a base molecular dessa doença permanece indefinida. Dados do projeto genoma humano indicam que o cromossomo 21 carrega cerca de 500 genes anotados, incluindo aproximadamente 170 que são genes codificadores de proteínas conservadas e 5 miRNAs. Não está claro se o fenótipo da síndrome de Down surge em consequência da dosagem genética maior de genes codificadores de proteínas no cromossomo 21 em si ou dos efeitos da expressão desregulada de miRNA em genes-alvo localizados em outros cromossomos (conforme descrito anteriormente, miRNAs agem por meio da inibição da expressão de genes-alvo). Dois genes candidatos do cromossomo 21, *DYRK1A*, que codifica para uma serina-treonina quinase, e *RCAN1* (*r*egulador da *ca*lci*n*eurina *1*), que codifica para uma proteína que inibe uma enzima fosfatase celular crítica denominada calcineurina, surgiram como "réus principais" na patogenia da síndrome de Down.

Síndrome de Deleção 22q11.2

A síndrome de deleção 22q11.2 reúne um espectro de distúrbios que resultam de uma pequena deleção intersticial da banda 11 do braço longo do cromossomo 22. As manifestações clínicas dessa síndrome de deleção incluem doença cardíaca congênita afetando os tratos de efluxo, anormalidades do palato, dismorfismo facial, retardo do desenvolvimento, hipoplasia tímica com imunidade da célula T comprometida (Capítulo 4) e hipoplasia das paratireoides resultando em hipocalcemia (Capítulo 19). Antigamente, acreditava-se que essas manifestações clínicas representavam dois distúrbios diferentes: a *síndrome de DiGeorge* e a *síndrome velocardiofacial*. Entretanto, hoje é sabido que ambas são causadas pela deleção 22q11.2. Acredita-se que variações no tamanho e na posição da deleção sejam responsáveis pelas manifestações clínicas diferentes. Quando a imunodeficiencia da célula T e a hipocalcemia são os aspectos dominantes, diz-se que os pacientes têm *síndrome de DiGeorge*, enquanto pacientes com a chamada *síndrome velocardiofacial* têm imunodeficiência branda, porém dismorfologia pronunciada e defeitos cardíacos. Além dessas manifestações, pacientes com deleção 22q11.2 *correm risco particularmente alto de sofrer psicoses como esquizofrenia e transtorno bipolar*. A base molecular dessa síndrome não está totalmente entendida. A região afetada do cromossomo 11 codifica muitos genes, entre eles um gene fator de transcrição denominado *TBX1*, suspeito de ser responsável, já que sua perda parece estar correlacionada à ocorrência da síndrome de DiGeorge.

O diagnóstico dessa condição pode ser suspeitado em bases clínicas, mas ser estabelecido apenas pela detecção da deleção por meio de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) (Fig. 6-37, B).

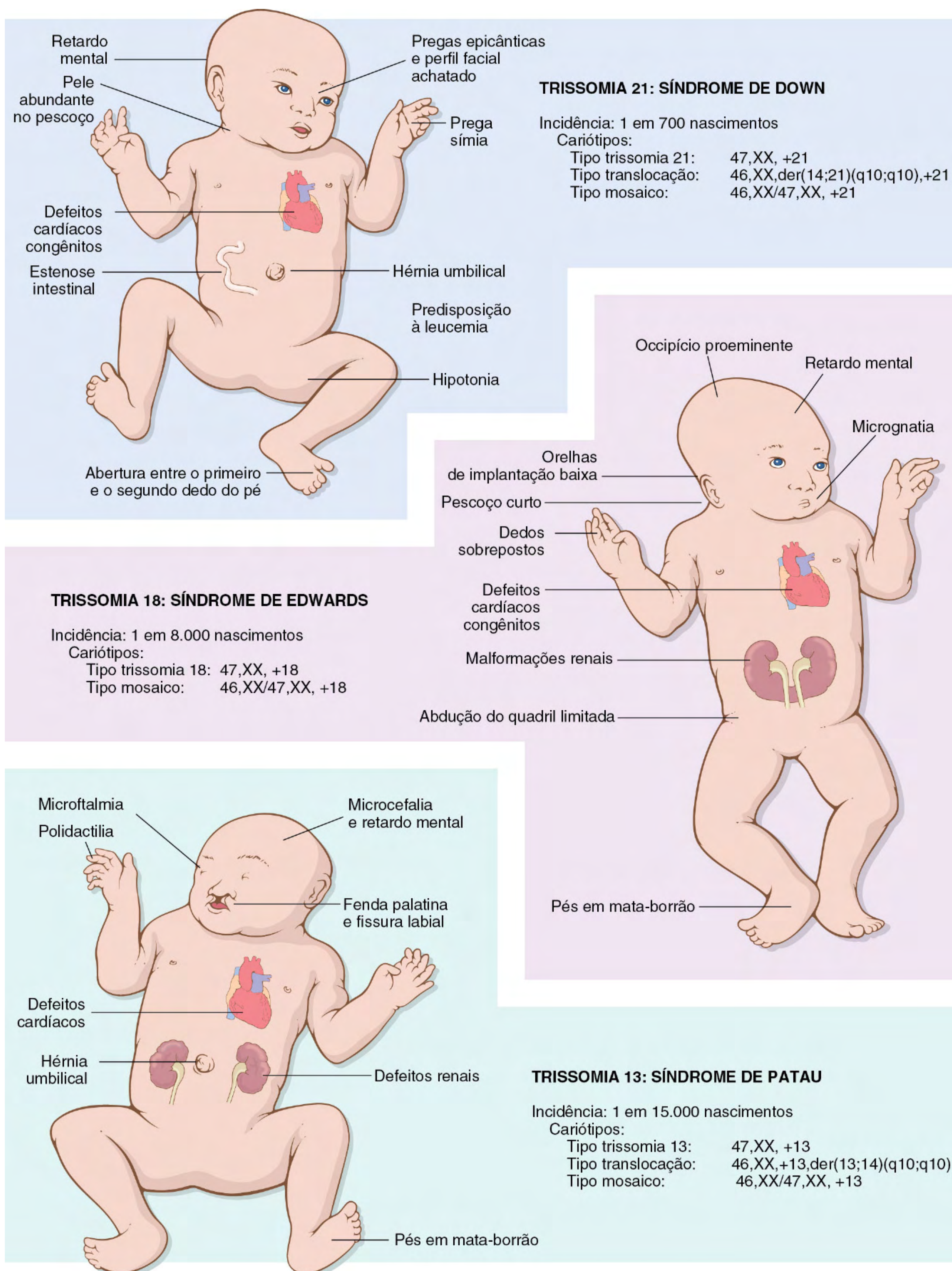


Figura 6-15 Manifestações clínicas e cariótipos das três trissomias autossômicas mais comuns.

RESUMO

Distúrbios Citogenéticos Envolvendo Autossomos

- A *síndrome de Down* está associada a uma cópia extra de genes no cromossomo 21, mais comumente devido à trissomia 21 e menos frequentemente pela translocação de material cromossômico extra do cromossomo 21 para outros cromossomos ou por mosaicismo.
- Pacientes com síndrome de Down têm retardo mental grave, perfil facial achatado, pregas epicânticas, malformações cardíacas, risco maior de sofrer leucemias e infecções e desenvolvimento prematuro da doença de Alzheimer.
- A deleção de genes no lócus cromossômico 22q11.2 dá origem a malformações que afetam a face, o coração, o timo e as paratireoides. Os distúrbios resultantes são reconhecidos como (1) *síndrome de DiGeorge* (hipoplasia tímica com imunidade da célula T diminuída e hipoplasia das paratireoides com hipocalcemia) e (2) *síndrome velocardiofacial* (doença cardíaca congênita envolvendo os tratos de efluxo, dismorfismo facial e atraso do desenvolvimento).

Distúrbios Citogenéticos Envolvendo Cromossomos Sexuais

Uma série de cariótipos anormais envolvendo cromossomos sexuais, desde 45,X a 49,XXXXY, são compatíveis com a vida. Na verdade, machos fenotipicamente normais com dois ou até mesmo três cromossomos Y foram identificados. Esses desvios cariotípicos extremos não são encontrados com os autossomos. Em grande parte, esse excesso está relacionado com dois fatores: (1) lionização de cromossomos X e (2) pequena quantidade de informação genética carregada pelo cromossomo Y. A consideração da lionização começa com Mary Lyon que propôs, em 1962, que apenas um cromossomo X é geneticamente ativo nas mulheres. A inativação de X ocorre precocemente na vida fetal, cerca de 16 dias depois da concepção: o cromossomo X paterno ou materno é aleatoriamente inativado em cada célula primitiva representando o embrião em desenvolvimento. Uma vez inativado, o mesmo cromossomo X permanece geneticamente neutralizado em toda a prole dessas células. Ademais, todos, exceto um cromossomo X, são inativados, de maneira que uma mulher 48,XXXX só tem um cromossomo X ativo. Esse fenômeno explica por que mulheres normais não têm dose dupla (comparadas aos homens) de atributos fenotípicos codificados no cromossomo X. A hipótese de Lyon também explica por que mulheres normais são na realidade mosaicos, contendo duas populaçoes de células: uma com um X materno ativo e outra com um X paterno ativo.

Embora essencialmente correta, a hipótese de Lyon foi de certa forma modificada posteriormente. O mais importante é que a hipótese inicial de que todos os genes no X inativo estão "desligados" foi revista, já que estudos mais recentes sugerem que 21% dos genes em Xp e uma pequena quantidade (3%) em Xq escapam à inativação de X. Essa possibilidade tem implicações para distúrbios cromossômicos monossômicos para X, ou síndrome de Turner, conforme será discutido posteriormente.

Cromossomos Y extras são prontamente tolerados porque a única informação conhecida que o cromossomo Y carrega parece estar relacionada à diferenciação masculina. É digno de nota que qualquer que seja o número de cromossomos X, a presença de um Y invariavelmente dita o fenótipo masculino. O gene para diferenciação masculina (*SRY*, região determinante do sexo no cromossomo Y) está localizado no braço curto do Y.

Dois distúrbios serão discutidos brevemente a seguir: a síndrome de Klinefelter e a síndrome de Turner, que resultam de aberrações dos cromossomos sexuais.

Síndrome de Klinefelter

A síndrome de Klinefelter é definida melhor como hipogonadismo masculino que se desenvolve quando existem pelo menos dois cromossomos X e um ou mais cromossomos Y. A maioria dos pacientes afetados tem um cariótipo 47,XXY. Esse cariótipo resulta da não disjunção dos cromossomos sexuais durante a meiose. O cromossomo X extra pode ser de origem materna ou paterna. Idade materna avançada e história de radiação no pai ou na mãe podem contribuir para o erro meiótico que resulta nessa condição. Aproximadamente 15% dos pacientes exibem padrões de mosaicismo, incluindo 46,XY/47,XXY, 47,XXY/48,XXXY e variações desse tema. A presença de uma linha 46,XY nos mosaicos geralmente está associada a uma condição clínica mais branda.

A síndrome de Klinefelter está associada a ampla gama de manifestações clínicas. Em algumas pessoas, ela pode ser expressada apenas como hipogonadismo, porém a maioria dos pacientes tem compleição física com *aumento no comprimento entre as solas dos pés e o osso púbico* criando aparência de corpo alongado. Também característica é a compleição física eunucoide. *Menos pelos faciais, corporais e pubianos* e *ginecomastia* também são vistos com frequência. O tamanho dos testículos é bastante reduzido, às vezes para apenas 2 cm na dimensão maior. Paralelamente à *atrofia testicular*, os níveis séricos de testosterona são menores do que o normal, e os níveis urinários de gonadotrofina são elevados.

A síndrome de Klinefelter é a causa mais comum de hipogonadismo em homens. Apenas raramente os pacientes são férteis, e talvez essas pessoas sejam mosaicos com grande proporção de células 46,XY. A esterilidade deve-se ao comprometimento da espermatogênese, às vezes chegando até à azoospermia total. O exame histológico revela hialinização dos túbulos, que parecem estruturas fantasmas no corte tissular. Por outro lado, as células de Leydig são proeminentes, em consequência de hiperplasia ou de aumento aparente relacionado com a perda dos túbulos. Apesar de a síndrome de Klinefelter poder estar associada a retardo mental, o grau de comprometimento intelectual é tipicamente brando e, em alguns casos, nenhum déficit é detectável. A redução na inteligência está correlacionada ao número de cromossomos X extras. A síndrome de Klinefelter está associada a frequência maior de diversos distúrbios, incluindo câncer de mama (visto 20 vezes mais comumente do que em homens normais), tumores de células germinativas de origem extragonadal e doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico.

Síndrome de Turner

A síndrome de Turner, caracterizada por hipogonadismo primário em mulheres fenotípicas, resulta da monossomia parcial ou completa do braço curto do cromossomo X. Com métodos citogenéticos de rotina, observa-se que todo o cromossomo X está ausente em 57% das pacientes, resultando em um cariótipo 45,X. Essas pacientes são as mais gravemente afetadas, e com frequência é possível fazer o diagnóstico ao nascimento ou precocemente na infância. As manifestações clínicas tipicamente associadas à síndrome de Turner 45,X incluem retardo

do crescimento significativo, levando a uma estatura muito baixa (abaixo do terceiro percentil); inchaço nucal devido à distensão dos canais linfáticos (na lactente) que é visto como pescoço alado em crianças mais velhas; linha de implante capilar posterior baixa; *cubitus valgus* (alteração do ângulo normal do cotovelo, com deslocação do antebraço para fora); tórax em escudo com distância aumentada entre os mamilos; arco palatino alto e estreito; linfedema das mãos e dos pés; e uma variedade de malformações congênitas, como rim em ferradura, valva aórtica bicúspide e coarctação da aorta (Fig. 6-16). As anormalidades cardiovasculares são a causa mais comum de óbito na infância. Na adolescência, as meninas afetadas não desenvolvem características sexuais secundárias normais; os órgãos genitais permanecem infantis, o desenvolvimento das mamas é mínimo e há pouco pelo pubiano. A maioria das pacientes tem amenorreia primária, e o exame morfológico revela transformação dos ovários em faixas brancas de estroma fibroso desprovido de folículos. O *status* mental dessas pacientes geralmente é normal, porém defeitos sutis no processamento de informações não verbais e visuais-espaciais foram observados. Curiosamente, ocorre hipotiroidismo causado por autoanticorpos, especialmente em mulheres com isocromossomo Xp. Até 50% dessas pacientes desenvolvem hipotiroidismo clínico. Em pacientes adultas, *uma combinação de baixa estatura e amenorreia primária deve levar à suspeita imediata de síndrome de Turner*. O diagnóstico é estabelecido por cariotipagem.

Aproximadamente 43% das pacientes com síndrome de Turner são mosaicos (uma das linhas celulares sendo 45,X) ou têm anormalidades estruturais do cromossomo X. A mais comum é a deleção do braço curto, resultando na formação de um isocromossomo do braço longo, 46,X,i(X) (q10). O efeito final das anormalidades estruturais associadas é a produção de monossomia parcial do cromossomo X. Combinações de deleções e mosaicismo foram descritas. É importante considerar a heterogeneidade cariotípica associada à síndrome de Turner, visto que é responsável por variações significativas no fenótipo. Em contraste com pacientes com monossomia X, *as que apresentam mosaicismo ou têm variantes de deleção podem ter aparência normal e apresentar apenas amenorreia primária.*

A patogenia molecular da síndrome de Turner não é completamente entendida, mas estudos começaram a esclarecê-la. Conforme mencionado anteriormente, os dois cromossomos X estão ativos durante a oogênese e são essenciais para o desenvolvimento normal dos ovários. Durante o desenvolvimento fetal normal, os ovários contêm até sete milhões de oócitos. Os oócitos desaparecem gradualmente de maneira que, até a menarca, esse número cai para meros 400.000 e, quando chega a menopausa, menos de 10.000 permanecem. Na síndrome de Turner, os ovários fetais desenvolvem-se normalmente no início da embriogênese, mas a ausência do segundo cromossomo X leva a uma perda acelerada de oócitos, completa aos 2 anos de idade. Por isso, de certa forma, "a menopausa ocorre antes da menarca", e os ovários ficam reduzidos a faixas fibrosas atróficas desprovidas de óvulos e folículos (*ovários em fita*). Como as pacientes com síndrome de Turner também apresentam outras anormalidades (não gonadais), alguns genes do crescimento e desenvolvimento normal de tecidos somáticos também devem residir no cromossomo X. Entre os genes envolvidos no fenótipo de Turner está o gene *homeobox* da baixa estatura (*SHOX*) em Xp22.33. *Trata-se de um dos genes que permanecem ativos nos dois cromossomos X* e é singular ter um homólogo ativo no braço curto do cromossomo Y. Assim, tanto homens quanto mulheres normais têm duas cópias desse gene. Uma cópia de *SHOX* dá origem à baixa estatura. Na verdade, deleções do gene *SHOX* foram observadas em 2-5% das crianças normais de baixa estatura.

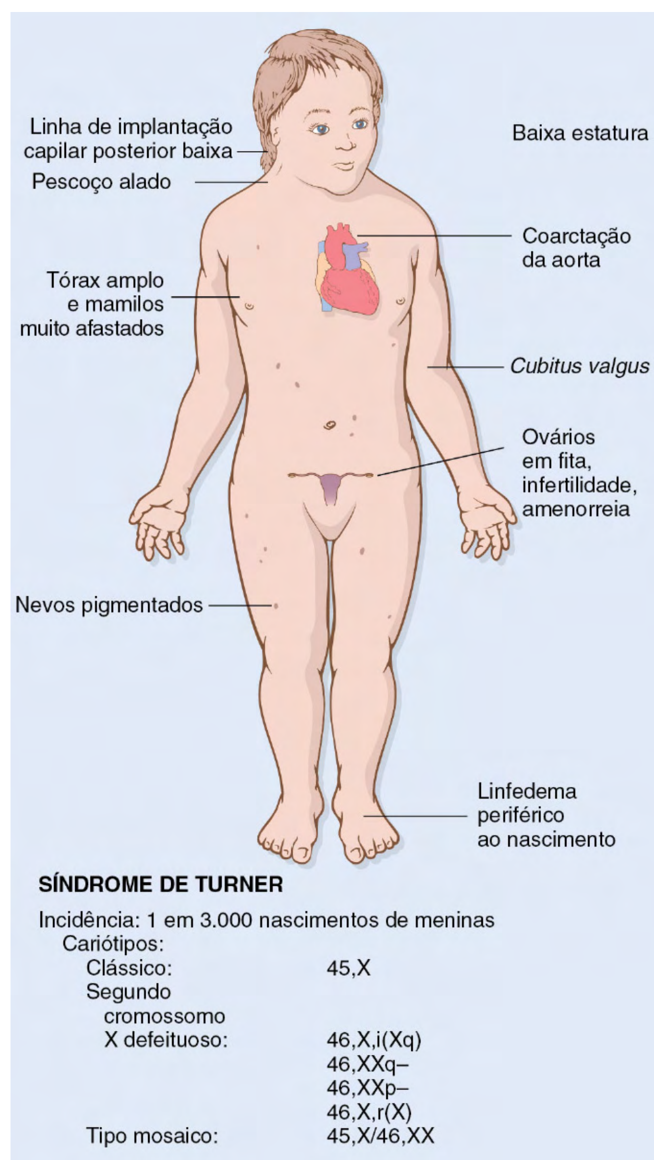


Figura 6-16 Manifestações clínicas e cariótipos da síndrome de Turner.

Se, por um lado, uma cópia de *SHOX* pode explicar o déficit de crescimento na síndrome de Turner, ela não consegue explicar outras manifestações clínicas importantes, como malformações cardíacas e anormalidades endócrinas. Fica claro que vários outros genes localizados no cromossomo X também estão envolvidos.

RESUMO

Distúrbios Citogenéticos Envolvendo Cromossomos Sexuais

- Nas mulheres, um cromossomo X, materno ou paterno, é aleatoriamente inativado durante o desenvolvimento (hipótese de Lyon).
- Na *síndrome de Klinefelter*, existem dois ou mais cromossomos X com um cromossomo Y em consequência da não disjunção dos cromossomos sexuais. Os pacientes

apresentam atrofia testicular, esterilidade, redução dos pelos corporais, ginecomastia e compleição física eunucoide. Trata-se da causa mais comum de infertilidade masculina.

- Na *síndrome de Turner*, há monossomia parcial ou completa de genes no braço curto do cromossomo X, mais comumente em virtude da ausência de um cromossomo X (45,X) e menos comumente por mosaicismo ou deleções envolvendo o braço curto do cromossomo X. Baixa estatura, pescoço alado, *cubitus valgus*, malformações cardiovasculares, amenorreia, ausência de características sexuais secundárias e ovários fibróticos são manifestações clínicas típicas.

DISTÚRBIOS MONOGÊNICOS COM PADRÕES DE HEREDITARIEDADE ATÍPICOS

Três grupos de doenças resultantes de mutações que afetam genes únicos não seguem as regras mendelianas de hereditariedade:

- Doenças causadas por mutações de repetição de tripleto
- Doenças causadas por mutações em genes mitocondriais
- Doenças associadas a alteração nas regiões "imprintadas" do genoma

Mutações de Repetição de Tripleto: Síndrome do X Frágil

A síndrome do X frágil é o protótipo de doenças nas quais a mutação causadora ocorre em uma sequência de repetição longa de três nucleotídeos. Outros exemplos de doenças associadas a mutações de repetição de trinucleotídeos são a doença de Huntington e a distrofia miotônica. Sabe-se hoje que cerca de 40 doenças são causadas por esse tipo de mutação, e todos os distúrbios descobertos até agora estão associados a mudanças neurodegenerativas. Em cada uma dessas condições, *a amplificação de séries específicas de três nucleotídeos dentro do gene interrompe a sua função.* Alguns aspectos singulares das mutações de repetição de trinucleotídeos, descritos posteriormente, são responsáveis pelo padrão atípico de hereditariedade das doenças associadas.

A síndrome do X frágil resulta de uma mutação no gene *FMR1*, que mapeia para Xp27.3. A síndrome tem esse nome por causa da aparência cariotípica do cromossomo X no método original de diagnóstico: o cultivo de células do paciente em um meio deficiente em folato revelou tipicamente uma *descontinuidade da coloração ou constrição no braço longo do cromossomo X*. Esse método foi suplantado pela análise baseada no DNA do tamanho da repetição do tripleto, conforme será discutido posteriormente. Com frequência de um em 1.550 homens afetados e um em 8.000 mulheres afetadas, *a síndrome do X frágil é a segunda causa genética mais comum de retardo mental, depois da síndrome de Down*. Homens clinicamente afetados têm retardo mental moderado a grave. O fenótipo físico característico inclui face alongada com mandíbula grande, orelhas grandes e em abano e testículos grandes (*macro-orquidismo*). Embora características da síndrome do X frágil, essas anormalidades nem sempre estão presentes ou são bastante sutis. A única anormalidade física inconfundível que pode ser detectada em pelo menos 90% dos homens pós-púberes com a síndrome do X frágil é o macro-orquidismo.

Assim como todas as doenças ligadas ao X, a síndrome do X frágil afeta predominantemente homens. A análise de diversos heredogramas, no entanto, revela alguns padrões de transmissão não tipicamente associados a outros distúrbios recessivos ligados ao X (Fig. 6-17), incluindo os seguintes:

- *Homens portadores:* Aproximadamente 20% dos homens que, pela análise do heredograma e por exames moleculares, são portadores de uma mutação de X frágil são clínica e citogeneticamente normais. Como os portadores homens transmitem o traço através de todas as filhas (fenotipicamente normais) para os netos afetados, eles são chamados de *homens transmissores normais*.
- *Mulheres afetadas.* Cerca de 30-50% das mulheres portadoras são afetadas (isto é, mentalmente retardadas), um número bem maior do que o de outros distúrbios recessivos ligados ao X.
- *Antecipação:* Esse termo refere-se ao fenômeno pelo qual manifestações clínicas da síndrome do X frágil pioram com cada geração sucessiva, como se a mutação fosse se tornando cada vez mais nociva à medida que é transmitida de um homem a seus netos e bisnetos homens.

Esses aspectos incomuns foram relacionados à natureza dinâmica da mutação. Na população normal, o número de repetições da sequência CGG no gene *FMR1* é pequeno, em média 29, enquanto as pessoas afetadas têm 200-4.000 repetições. Acredita-se que essas chamadas mutações completas originem-se de um estado intermediário de *pré-mutações* caracterizadas por 52-200 repetições CGG. Portadores do sexo masculino e feminino têm pré-mutações. Durante a oogênese (mas não durante a espermatogênese), as pré-mutações podem ser convertidas em mutações completas por mais amplificação das repetições CGG, que podem então ser transmitidas tanto aos filhos quanto às filhas da portadora feminina. Essas observações explicam por que alguns portadores masculinos não são afetados (eles têm pré-mutações) e algumas portadoras femininas são (elas herdam mutações completas). Estudos recentes indicam que pré-mutações não são tão benignas assim. *Aproximadamente 30% das mulheres portadoras da pré-mutação sofrem de insuficiência ovariana prematura (antes dos 40 anos de idade) e cerca de um terço dos homens portadores de pré-mutação exibe uma síndrome neurodegenerativa progressiva que começa na sexta década de vida.* Essa síndrome, conhecida como síndrome de tremor-ataxia associada ao X frágil, é caracterizada por tremor intencional e ataxia cerebelar, e pode progredir para parkinsonismo. Entretanto, está claro que as anormalidades nos portadores da mutação são mais brandas e ocorrem posteriormente na vida.

PATOGENIA

A base molecular da síndrome do X frágil começa a ser entendida e está relacionada ao silenciamento do produto do gene *FMR1*, a proteína do retardo mental familiar (FMRP). O gene *FMR1* normal contém repetições CGG em sua região 5′ não traduzida. Quando o número de repetições de trinucleotídeos no gene *FMR1* ultrapassa aproximadamente 230, o DNA de toda a região 5′ do gene fica anormalmente metilado. A metilação também se estende acima na região promotora do gene, resultando na supressão transcricional de *FMR1*. Acredita-se que a ausência resultante de FMRP cause as

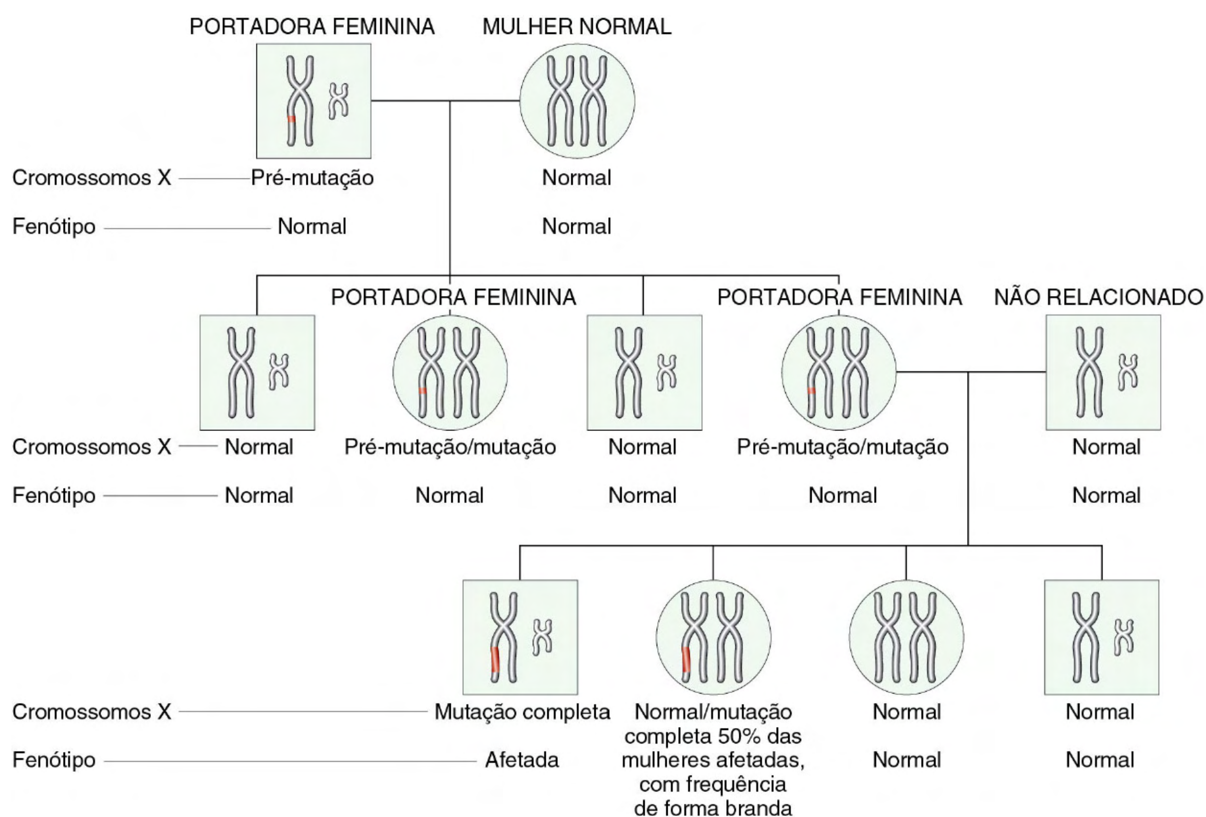


Figura 6-17 Heredograma do X frágil. Os cromossomos X e Y estão demonstrados. Observe que, na primeira geração, todos os filhos são normais e todas as mulheres são portadoras. Durante a oogênese na mulher portadora, a pré-mutação se expande para mutação completa; assim, na próxima geração, todos os homens que herdarem o X com a mutação completa serão afetados. Entretanto, apenas 50% das mulheres que herdam a mutação completa são afetadas e, com frequência, apenas de forma branda.
(Baseada em um esquema original, cortesia da Dra. Nancy Schneider, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

mudanças fenotípicas. A FMRP está amplamente expressada em tecidos normais, porém níveis maiores são encontrados no cérebro e nos testículos. Evidências atuais sugerem que a FMRP seja uma proteína ligada ao RNA que é transportada ao núcleo, onde se liga a mRNAs específicos e os transporta para axônios e dendritos (Fig. 6-18). É nas sinapses que complexos de FMRP-mRNA executam funções cruciais na regulação da translação de mRNAs específicos. A ausência desse "circuito" finamente coordenado parece estar subjacente à causa da síndrome do X frágil.

Conforme observado, além da síndrome do X frágil, muitas outras doenças neurodegenerativas relacionadas a expansões de repetições de trinucleotídeos são reconhecidas. Alguns princípios gerais são:

- Em todos os casos, as funções do gene são alteradas por uma expansão das repetições, mas o limiar preciso no qual as pré-mutações são convertidas em mutações completas difere em cada distúrbio.
- Enquanto a expansão na síndrome do X frágil ocorre durante a oogênese, em outros distúrbios, como na doença de Huntington, as pré-mutações são convertidas em mutações completas durante a espermatogênese.
- A expansão pode envolver qualquer parte do gene, e a gama de possibilidades pode ser dividida em duas categorias amplas: as que afetam regiões não traduzidas (como na síndrome do X frágil) ou regiões codificadoras (como na

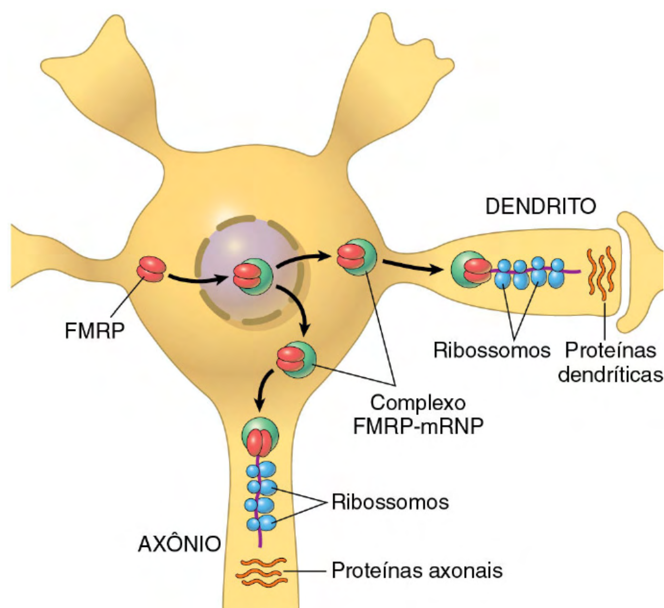


Figura 6-18 Um modelo da ação da proteína do retardo mental familiar (FMRP) nos neurônios. A FMRP tem um papel crucial na regulação da translocação de proteínas axonais a partir de RNAs ligados. Essas proteínas produzidas localmente, por sua vez, têm diversos papéis no microambiente da sinapse.
(Adaptada de Hin P, Warren ST: New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehavior. Trends Biochem Sci 28:152, 2003.)

doença de Huntington) (Fig. 6-19). Quando as mutações afetam regiões não codificadoras, há uma "perda de função", já que a síntese proteica é suprimida (p. ex., FMRP). Por outro lado, mutações envolvendo partes traduzidas do gene dão origem a proteínas mal dobradas que interferem na função das proteínas normais (p. ex., doença de Huntington). Muitas das chamadas mutações tóxicas com ganho de função envolvem repetições CAG que codificam tratos poliglutamínicos, e as doenças resultantes são às vezes conhecidas como "doenças da poliglutamina", afetando primariamente o sistema nervoso. O acúmulo de proteínas mal dobradas no citoplasma é um aspecto comum dessas doenças.

RESUMO

Síndrome do X Frágil

- A amplificação patológica de repetições de trinucleotídeos causa mutações de perda de função (síndrome do X frágil) ou ganho de função (doença de Huntington). A maioria dessas mutações produz distúrbios degenerativos.
- A síndrome do X frágil resulta da perda da função do gene *FMR1* e é caracterizada por retardo mental, macro-orquidismo e características faciais anormais.
- Na população normal, existem cerca de 29 repetições CGG no gene *FMRI*. Os genomas de homens e mulheres portadores contêm pré-mutações com 52-200 repetições CGG que podem se expandir para 4.000 repetições (mutações completas) durante a oogênese. Quando mutações completas são transmitidas para a prole, ocorre a síndrome do X frágil.

Doenças Causadas por Mutações em Genes Mitocondriais

As mitocôndrias contêm vários genes que codificam enzimas envolvidas na fosforilação oxidativa. A hereditariedade do DNA mitocondrial difere do DNA nuclear no sentido de que a primeira está associada à *hereditariedade materna*. A razão para tal peculiaridade é que os óvulos contêm mitocôndrias em seu citoplasma abundante, enquanto os espermatozoides contêm poucas mitocôndrias, se contêm. O complemento do DNA mitocrondrial do zigoto deriva, portanto, inteiramente do óvulo. Assim, apenas as mães transmitem genes mitocrondriais a toda a sua prole, tanto filhos quanto filhas; entretanto, as filhas, mas não os filhos, transmitem o DNA para a prole.

Doenças causadas por mutações em genes mitocondriais são raras. Como o DNA mitocondrial codifica enzimas envolvidas na fosforilação oxidativa, doenças causadas por mutações nesses genes afetam órgãos mais dependentes de fosforilação oxidativa (músculo esquelético, coração, cérebro). A neuropatia óptica hereditária de Leber é a doença prototípica nesse grupo. Essa doença neurodegenerativa manifesta-se como perda bilateral progressiva da visão central evoluindo para cegueira.

Doenças Causadas por Alterações nas Regiões "Imprintadas": Síndromes de Prader-Willi e Angelman

Todos os seres humanos herdam duas cópias de cada gene (exceto, é claro, os genes de cromossomos sexuais nos homens), carregando cromossomos maternos e paternos homólogos. Por muito tempo considerava-se que não havia diferença entre genes homólogos normais derivados da mãe e os derivados do pai. Na verdade, trata-se de algo verdadeiro para muitos genes. Hoje já está estabelecido, no entanto, que existem diferenças funcionais entre as cópias maternas e paternas de alguns genes. Essas diferenças advêm de um processo epigenético denominado *imprinting genômico* (impressão genômica), no qual certos genes são "inativados" diferencialmente durante a gametogênese paterna e materna. Assim, *imprinting materno* refere-se ao silenciamento transcricional do alelo materno, enquanto *imprinting paterno* implica que o alelo paterno está inativado. No nível molecular, o *imprinting* está associado à metilação do promotor do gene, bem como a eventos relacionados como a modificação de proteínas histona ligadas ao DNA, cujo efeito total é silenciar o gene. O *imprinting* ocorre no óvulo ou no espermatozoide e é então transmitido estavelmente a todas as células somáticas derivadas do zigoto.

O *imprinting* genômico é mais bem ilustrado se considerarmos dois distúrbios genéticos comuns: a síndrome de Prader-Willi e a síndrome de Angelman.

A *síndrome de Prader-Willi* é caracterizada por retardo mental, baixa estatura, hipotonia, obesidade, mãos e pés pequenos e hipogonadismo. Em 60-75% dos casos, uma deleção intersticial da banda q12 no braço longo do cromossomo 15 — del(15)

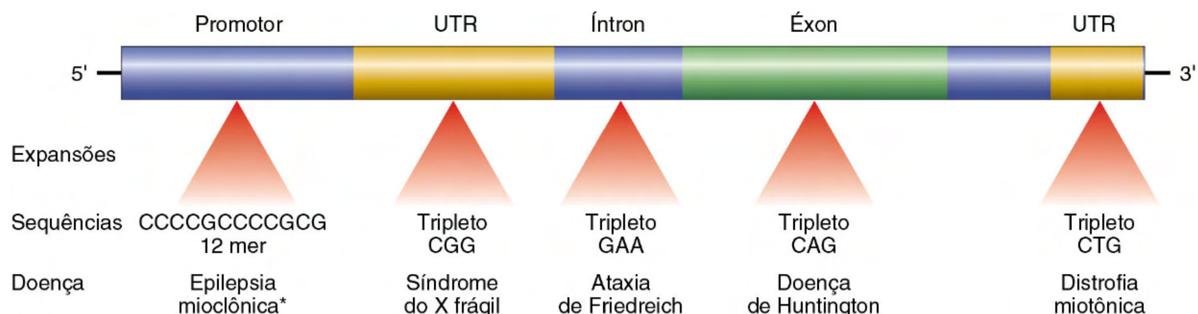


Figura 6-19 Locais de expansão e a sequência afetada em doenças selecionadas causadas por mutações de repetição de nucleotídeos. UTR, região não traduzida. *Embora não seja uma doença de repetição de trinucleotídeos, a epilepsia mioclônica progressiva é causada, assim como outras neste grupo, por uma expansão hereditária do DNA. O segmento expandido está na região promotora do gene.

(q11;q13) — pode ser detectada. Em muitos pacientes sem anomalia citogenética detectável, a análise por FISH revela deleções menores dentro da mesma região. *É notável que, em todos os casos, a deleção afete o cromossomo 15 de herança paterna*. Em contraste com a síndrome de Prader-Willi, pacientes com a *síndrome de Angelman* fenotipicamente distinta nascem com uma deleção da mesma região cromossômica derivada da mãe. Pacientes com a síndrome de Angelman também são mentalmente retardados, mas além disso apresentam marcha atáxica, convulsões e riso inapropriado. Em virtude do riso e da ataxia, essa síndrome foi denominada *síndrome do marionete feliz*. Uma comparação dessas duas síndromes demonstra claramente os efeitos da "origem parental" na função do gene. Se todos os genes paternos e maternos contidos no cromossomo 15 estivessem expressados de maneira idêntica, seria de esperar que os aspectos clínicos resultantes dessas deleções fossem idênticos, a despeito da origem parental do cromossomo 15.

A base molecular dessas duas síndromes pode ser entendida no contexto do *imprinting* (Fig. 6-20). Uma série de genes no cromossomo materno 15q12 está *impressa* (e, portanto, silenciada), de maneira que os únicos alelos funcionais são proporcionados pelo cromossomo paterno. Quandos eles são perdidos em decorrência de uma deleção (no cromossomo paterno), o paciente desenvolve a síndrome de Prader-Willi. Por outro lado, um gene distinto que também mapeia para a mesma região do cromossomo 15 está "impresso" no cromossomo paterno. Apenas o alelo do gene derivado da mãe normalmente está ativo. A deleção desse gene materno no cromossomo 15 dá origem à síndrome de Angelman. Estudos moleculares de pacientes citogeneticamente normais com a síndrome de Prader-Willi revelaram que, em alguns casos, ambas as cópias estruturalmente normais do cromossomo 15 são derivadas da mãe. *A herança de ambos os cromossomos de um par de um dos progenitores é denominada dissomia uniparental.* O efeito final é o mesmo (isto é, o paciente não apresenta uma série funcional de genes do cromossomo 15 paterno ["não impresso"]).

A *síndrome de Angelman*, como era de esperar, também pode resultar da dissomia uniparental do cromossomo 15 paterno. Hoje sabe-se que o gene da síndrome de Angelman ("impresso" no cromossomo paterno) codifica uma ligase que tem um papel na via proteolítica ubiquitina-proteassoma (Capítulo 1). Esse gene, denominado de certa forma diligentemente *UBE3A*, é expressado primariamente a partir do alelo materno em regiões específicas do cérebro normal. Na síndrome de Angelman, o *UBE3A* não está expressado nessas áreas do cérebro — daí as manifestações neurológicas.

A síndrome de Prader-Willi, diferentemente da síndrome de Angelman, é causada provavelmente pela perda de função de vários genes localizados no cromossomo 15 entre q11 e q13. Esses genes ainda estão sendo caracterizados.

RESUMO

Imprinting Genômico

- *Imprinting* (impressão) envolve o silenciamento transcricional das cópias paternas ou maternas de determinados genes durante a gametogênese. Só existe uma cópia funcional desses genes no indivíduo. A perda do alelo funcional ("não impresso") por deleções dá origem a doenças.
- A *síndrome de Prader-Willi* resulta da deleção da região cromossômica paterna 15q12 e é caracterizada por retardo mental, baixa estatura, hipotonia, obesidade e hipogonadismo.
- A *síndrome de Angelman* resulta da deleção da região cromossômica materna 15q12 e é caracterizada por retardo mental, ataxia, convulsões e riso inapropriado.

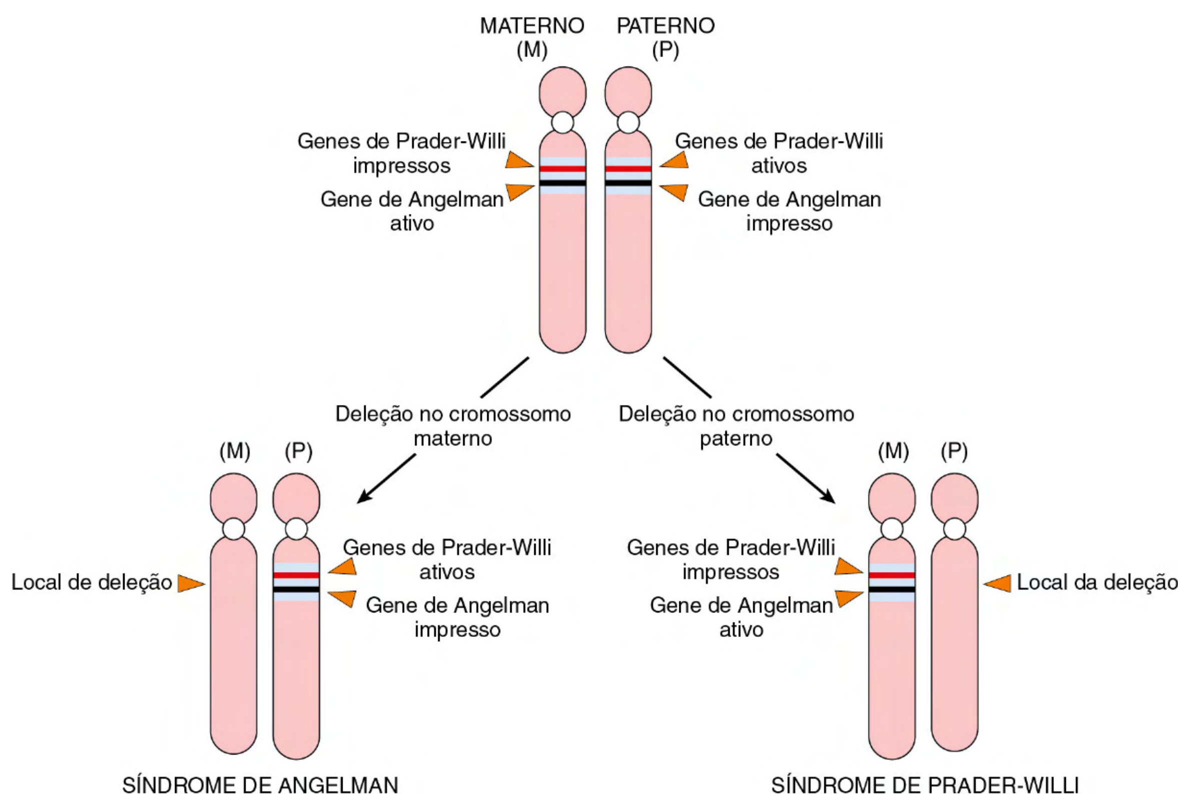


Figura 6-20 Genética das síndromes de Angelman e Prader-Willi.

DOENÇAS PEDIÁTRICAS

Conforme mencionado anteriormente e ilustrado em diversos exemplos, muitas doenças do lactente e da criança são de origem genética. Outras, embora não genéticas, são singulares às crianças ou tomam formas distintas nessa população de pacientes e, assim, merecem a designação de *doenças pediátricas*. Durante cada estágio do desenvolvimento, lactentes e crianças são alvo de um grupo de doenças de certa forma diferentes (Tabela 6-6). As doenças do lactente (isto é, do primeiro ano de vida) representam claramente o maior risco de óbito. Durante essa fase, o período neonatal (as primeiras quatro semanas de vida) é sem dúvida a época mais perigosa.

Quando o bebê sobrevive ao primeiro ano de vida, a perspectiva melhora consideravelmente. Entretanto, é triste notar que, entre 1-14 anos de idade, lesões decorrentes de acidentes são a principal causa de mortalidade. Nem todas as condições listadas na Tabela 6-6 estão descritas neste capítulo; apenas algumas mais comuns foram selecionadas e são consideradas aqui. Apesar de os princípios gerais das doenças neoplásicas e tumores específicos serem discutidos em outras partes, alguns tumores da infância são descritos a fim de realçar as diferenças entre neoplasias pediátricas e no adulto.

ANOMALIAS CONGÊNITAS

Anomalias congênitas são defeitos estruturais presentes ao nascimento, embora algumas, como defeitos cardíacos e anomalias renais, talvez só se tornem clinicamente aparentes anos mais tarde. Como ficará claro a partir da discussão a seguir, o termo *congênito* não implica nem exclui uma base genética para os defeitos ao nascimento. Estima-se que cerca de 120.000 bebês nasçam com um defeito congênito a cada ano nos Estados Unidos, uma incidência de um em 33. Conforme indicado na Tabela 6-6, as anomalias congênitas constituem uma causa importante de mortalidade infantil. Ademais, elas continuam a ser uma causa significativa de enfermidade, deficiência e óbito durante os primeiros anos de vida.

Antes de considerarmos a etiologia e a patogenia das anomalias congênitas, é essencial definirmos alguns dos termos usados para descrever erros na morfogênese.

- *Malformações* representam erros primários da morfogênese. Em outras palavras, há um *processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal*. As malformações geralmente são multifatoriais, em vez de serem resultado de um defeito monogênico ou cromossômico. Elas se manifestam em algum entre diversos padrões. Em algumas apresentações, como doenças cardíacas congênitas, um único sistema de órgãos pode estar envolvido, enquanto em outras múltiplas malformações envolvendo diversos órgãos e tecidos podem coexistir (Fig. 6-21).
- *Rupturas* resultam da destruição secundária de um órgão ou região do corpo antes normal no desenvolvimento; assim, em contraste com as malformações, as perturbações advêm de um *distúrbio intrínseco na morfogênese*. *Bandas amnióticas*, denotando ruptura do âmnio com formação resultante de "bandas" (faixas) que circundam, comprimem e se fixam a partes do feto em desenvolvimento, constituem um exemplo clássico de ruptura (Fig. 6-22). Uma variedade de agentes ambientais pode causar rupturas. As rupturas não são hereditárias, é claro, e, portanto, não estão associadas ao risco de recorrência em gestações subsequentes.
- *Deformações*, assim como as rupturas, também representam um *distúrbio intrínseco do desenvolvimento*, em vez de um erro intrínseco da morfogênese. Deformações, ou deformidades, são problemas comuns, afetando aproximadamente 2% dos recém-nascidos em graus variados. Fundamental à patogenia das deformações é a compressão localizada ou generalizada do feto em crescimento por forças biomecânicas anormais, levando posteriormente a uma variedade de anormalidades estruturais. A causa mais comum dessas deformações é a restrição uterina. Entre as semanas 35-38 de gestação, o rápido aumento de tamanho do feto sobrepuja o crescimento do útero, e a quantidade relativa de líquido amniótico (que

Tabela 6-6 Causas de Morte por Idade

Causa*	Taxa†
Abaixo de 1 ano de idade	**677,3**
Malformações congênitas, deformações e anomalias cromossômicas	
Distúrbios relacionados a gestação curta e baixo peso ao nascimento	
Síndrome da morte súbita do lactente (SMSL)	
Recém-nacido afetado por complicações maternas da gravidez	
Recém-nascido afetado por complicações da placenta, do cordão umbilical e das membranas	
Síndrome de angústia respiratória do recém-nascido	
Acidentes (lesões não intencionais)	
Sepse bacteriana do recém-nascido	
Hemorragia neonatal	
Doenças do sistema circulatório	
1-4 anos	**28,2**
Acidentes (lesões não intencionais)	
Malformações congênitas, deformações e anomalias cromossômicas	
Agressão (homicídio)	
1-4 anos (Cont.)	**28,2**
Neoplasias malignas	
Doenças cardíacas‡	
5-9 anos	**13,6**
Acidentes (lesões não intencionais)	
Neoplasias malignas	
Malformações congênitas, deformações e anomalias cromossômicas	
Agressão (homicídio)	
Doenças cardíacas	
10-14 anos	**16,7**
Acidentes (lesões não intencionais)	
Neoplasias malignas	
Agressão (homicídio)	
Autolesão intencional (suicídio)	
Malformações congênitas, deformações e anomalias cromossômicas	

Dados de Heron MP, Sutton PD, Xu J et al.: Annual Summary of Vital Statistics: 2007, Pediatrics 125:4, 2010.
*As causas estão enumeradas em ordem descrescente de frequência. Todas as causas e taxas são de estatísticas finais de 2007.
†As taxas estão expressas por 100.000 pessoas por todas as causas dentro de cada faixa etária.
‡Excluindo doença cardíaca congênita.



Figura 6-21 As malformações humanas podem variar de gravidades incidentais até letais. **A**, *Polidactilia* (um ou mais dedos extras) e *sindactilia* (fusão dos dedos) têm pouca consequência funcional como ocorrências isoladas. **B**, Da mesma forma, a *fissura labial*, associada ou não à *fenda palatina*, é compatível com a vida quando ocorre como anomalia isolada; nesse caso, entretanto, o bebê tinha *síndrome de malformação* subjacente (trissomia 13) e morreu em consequência de defeitos cardíacos graves. **C**, Natimorto representando uma malformação grave e essencialmente letal, na qual as estruturas do terço médio da face estão fundidas ou malformadas; em quase todos os casos, esse grau de dismorfogenesia externa está associado a anomalias internas graves, como malformação cerebral e defeitos cardíacos.
(A e C, Cortesia do Dr. Reade Quintan, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas. B, Cortesia da Dra. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

normalmente age como um coxim) também diminui. Assim, até mesmo o feto normal está sujeito a algum grau de restrição uterina. Entretanto, diversas variáveis aumentam a probabilidade de compressão excessiva do feto, incluindo condições maternas como primiparidade, útero pequeno, útero mal formado (bicorne) e leiomiomas. Causas relacionadas ao feto, como a presença de fetos múltiplos, oligo-hidrâmnio e apresentação fetal anormal, também podem estar envolvidas.

- *Sequência* refere-se a múltiplas anomalias congênitas que resultam de *efeitos secundários de uma única aberração localizada na organogênese*. O evento precipitador pode ser malformação, deformação ou ruptura. Um exemplo excelente é a sequência de oligo-hidrâmnio (ou sequência de Potter) (Fig. 6-23, A). O oligo-hidrâmnio, denotando diminuição do líquido amniótico, pode ser causado por uma variedade de anormalidades maternas, placentárias ou fetais. O vazamento crônico de líquido amniótico devido a ruptura do âmnio, insuficiência uteroplacentária decorrente de hipertensão materna ou toxemia grave e agenesia renal no feto (porque a urina fetal é um dos principais constituintes do líquido amniótico) são causas potenciais de oligo-hidrâmnio. A compressão fetal associada a oligo-hidrâmnio significativo, por sua vez, resulta em fenótipo clássico no recém-nascido, incluindo aspecto facial achatado e anormalidades posicionais das mãos e dos pés (Fig. 6-23, B). Pode haver deslocamento do quadril. O crescimento da parede torácica e dos pulmões também é comprometido, às vezes até o ponto de impossibilitar a sobrevida. Se a conexão embriológica entre esses defeitos e o evento precipitador não for reconhecida, uma sequência pode ser confundida com uma síndrome de malformação.
- *Síndrome de malformação* refere-se à presença de vários defeitos que não podem ser explicados com base em um único erro precipitador na morfogênese. Essas síndromes com mais frequência advêm de uma única condição causadora (p. ex., infecção viral ou anomalia cromossômica) que afeta simultaneamente diversos tecidos.
- Além dessas definições globais, alguns termos gerais aplicam-se a malformações específicas de um órgão: *agenesia* refere-se à ausência completa de um órgão ou de sua aplicação, enquanto *aplasia* e *hipoplasia* indicam desenvolvimento incompleto e subdesenvolvimento, respectivamente. *Atresia* descreve a ausência de uma abertura, geralmente um órgão visceral ou ducto oco, como intestinos e ductos biliares.

Etiologia

As causas conhecidas de erros em malformações humanas podem ser agrupadas em três categorias principais: *genéticas*, *ambientais* e *multifatoriais* (Tabela 6-7). *Ainda não foi identificada uma causa para quase a metade dos casos relatados.*

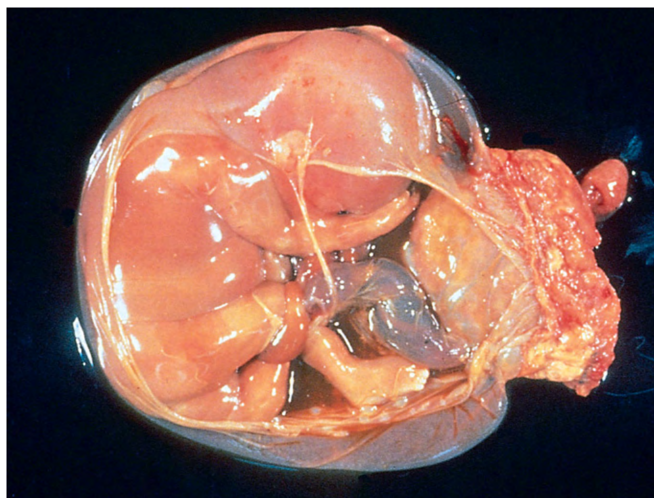
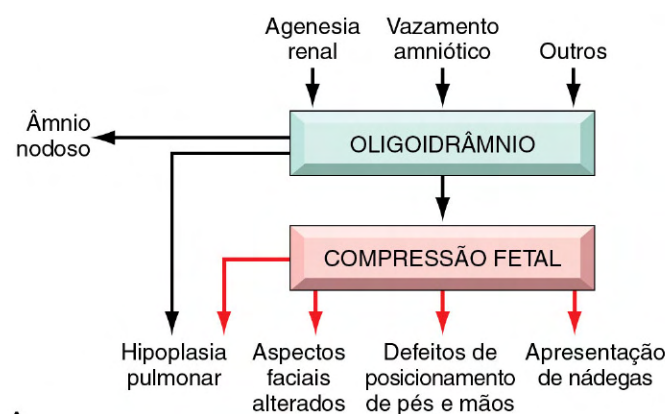


Figura 6-22 Rupturas ocorrem em um órgão em desenvolvimento em virtude de anormalidade extrínseca que interfere na morfogênese normal. *Bandas amnióticas* são causa frequente de rupturas. Nessa amostra visual, a placenta encontra-se *à direita do diagrama*, e a banda amniótica estende-se desde a *porção superior do saco amniótico* circundando a perna do feto.
(Cortesia da Dra. Theonia Boyd, Children's Hospital of Boston, Boston, Massachusetts.)



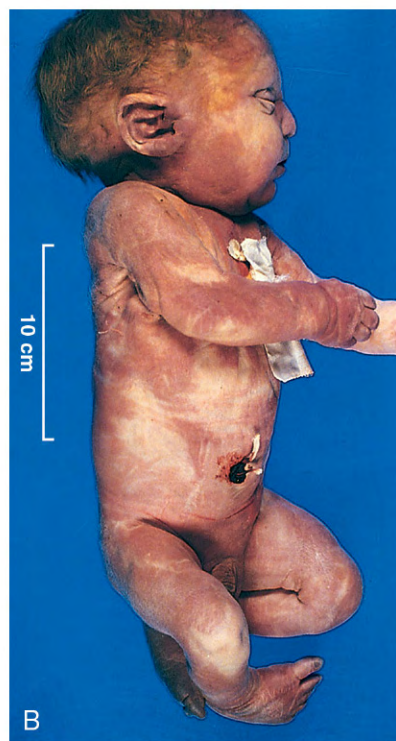


Figura 6-23 **A,** Patogenia da sequência de oligoidrâmnio (Potter). **B**, Lactente com sequência de oligoidrâmnio (Potter). Observe as características faciais achatadas e os pés deformados (pé torto equinovaro).

Causas genéticas de malformações incluem todos os mecanismos de doença genética discutidos anteriormente. Praticamente todas as síndromes cromossômicas estão associadas a malformações congênitas. A síndrome de Down e outras trissomias, a síndrome de Turner e a síndrome de Klinefelter são alguns exemplos. A maioria dos distúrbios cromossômicos surge durante a gametogênese e, portanto, não são familiares. Mutações monogênicas, caracterizadas por hereditariedade mendeliana, podem ser a base das principais malformações. Por exemplo, a holoprosencefalia é o defeito do desenvolvimento mais comum do prosencéfalo e do meio da face em humanos (Capítulo 22); a via de sinalização Hedgehog tem um papel crítico na morfogênese dessas estruturas, e mutações de perda de função de componentes individuais nessa via estão descritas em famílias com história de holoprosencefalia recorrente.

Influências ambientais, como infecções virais, drogas/fármacos e radiação aos quais a mãe é exposta durante a gravidez podem causar malformações fetais (a denominação "malformação" é usada livremente nesse contexto, já que tecnicamente essas anomalias representam *rupturas*). Dentre as infecções virais listadas na Tabela 6-7, a rubéola foi um flagelo no século XIX e início do século XX. Felizmente, a rubéola materna e a consequente *embriopatia por rubéola* foram praticamente eliminadas nos países desenvolvidos como resultado da vacinação. Várias drogas, fármacos e agentes químicos eram suspeitos de ser teratogênicos, mas talvez menos de 1% das malformações congênitas são causadas por esses agentes. A lista inclui talidomida, álcool, anticonvulsivantes, warfarina (anticoagulante oral) e ácido 13-*cis*-retinoico, usado no tratamento da acne grave. A *talidomida*, por exemplo, antigamente usada como tranquilizante na Europa e atualmente usada no tratamento de alguns cânceres, causa incidência extremamente alta (50-80%) de malformações dos membros. O *álcool*, talvez o agente mais usado hoje em dia, é um importante teratogênico ambiental. Os bebês afetados exibem retardo do crescimento pré-natal e pós-natal, anomalias faciais (microcefalia, fissuras palpebrais curtas, hipoplasia do maxilar) e transtornos psicomotores. Esses aspectos combinados são denominados *síndrome alcóolica fetal*. Se, por um lado, ainda não foi demonstrado convincentemente que a nicotina derivada do cigarro é um teratógeno, existe alta incidência de abortos espontâneos, parto prematuro e anormalidades placentárias entre gestantes tabagistas; bebês nascidos dessas mães com frequência têm baixo peso de nascimento e podem ser suscetíveis à síndrome da morte súbita do

Tabela 6-7 Causas de Malformações Congênitas em Seres Humanos

Causa	Frequência de Malformações* (%)
Genéticas	
Aberrações cromossômicas	10-15
Herança mendeliana	2-10
Ambientais	
Infecções maternas/paternas	2-3
Rubéola	
Toxoplasmose	
Sífilis	
Infecção por citomegalovírus	
Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana	
Estados de doença materna	6-8
Diabetes	
Fenilcetonúria	
Endocrinopatias	
Fármacos e substâncias químicas	~1
Álcool	
Antagonistas do ácido fólico	
Andrógenos	
Fenitoína	
Talidomida	
Warfarina	
Ácido 13-*Cis*-retinoico	
Outros	
Radiação	~1
Multifatoriais	20-25
Desconhecidas	40-60

Dados de Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds.): Human malformations and related anomalies. Nova York, Oxford University Press, 1993, p. 115.
*Nativivos.

lactente (SMSL). *À luz desses achados, é melhor evitar a exposição à nicotina durante a gravidez.* Entre as condições maternas listadas na Tabela 6-7, o *diabetes melito* é uma entidade comum e, a despeito dos avanços na monitoração e no controle obstétrico pré-natal da glicemia, a incidência de malformações importantes em bebês nascidos de mães diabéticas fica entre 6-10% na maioria das séries relatadas. A hiperinsulinemia fetal induzida por hiperglicemia materna resulta em macrossomia fetal (organomegalia e aumento da gordura corporal e da massa muscular); anomalias cardíacas, defeitos do tubo neural e outras malformações do SNC são as principais anomalias vistas na *embriopatia diabética*.

Hereditariedade multifatorial, que implica a interação de influências ambientais com dois ou mais genes de efeito pequeno, é a causa genética mais comum de malformações congênitas. Incluídas nessa categoria estão algumas malformações congênitas relativamente comuns, como fenda palatina e lábio leporino (fissura labial) e defeitos do tubo neural. A importância das contribuições ambientais à hereditariedade multifatorial é ressaltada pela redução drástica na incidência de defeitos do tubo neural pela ingesta periconcepcional de ácido fólico na dieta. Os riscos de recorrência e o modo de transmissão de distúrbios multifatoriais foram descritos anteriormente neste capítulo.

PATOGENIA

A patogenia das anomalias congênitas é complexa e ainda mal entendida, mas dois princípios gerais de patologia do desenvolvimento são relevantes, independentemente do agente etiológico:

1. **O momento do insulto teratogênico pré-natal tem impacto importante na ocorrência e no tipo de anomalia produzida.** O desenvolvimento intrauterino dos seres humanos pode ser dividido em duas fases: (1) período embriônico, ocupando as primeiras nove semanas de gestação, e (2) período fetal, terminando no nascimento.
   - No **período embriônico inicial** (as primeiras três semanas depois da fertilização), um agente nocivo danifica células suficientes para causar morte ou aborto ou apenas umas poucas células, talvez permitindo que o embrião recupere-se sem desenvolver defeitos. **Entre a terceira e a nona semana, o embrião é extremamente suscetível à teratogênese**, e o pico de sensibilidade durante esse período ocorre entre a quarta e a quinta semana. Durante esse período, os órgãos estão sendo formados a partir de camadas de células germinativas.
   - O **período fetal** que se segue à organogênese é marcado principalmente por mais desenvolvimento e amadurecimento dos órgãos, com suscetibilidade bem menor a agentes teratogênicos. Por outro lado, o feto está suscetível ao retardo do crescimento ou lesão a órgãos já formados. Portanto, é possível que determinado agente produza anomalias diferentes se a exposição ocorrer em momentos diferentes da gestação.
2. A interação complexa entre teratógenos ambientais e defeitos genéticos instrínsecos é exemplificada pelo fato de que aspectos da dismorfogênese causada por insultos ambientais com frequência podem ser recapitulados por defeitos genéticos nas vias visadas por esses teratógenos. Alguns exemplos representativos são:
   - A **ciclopamina** é um teratógeno vegetal. Ovelhas grávidas que se alimentam de plantas contendo ciclopamina dão à luz cordeiros com anormalidades craniofaciais graves, incluindo holoprosencefalia e **ciclopia** (olhos fundidos em um só olho — daí a origem da denominação da ciclopamina). Essa substância é um potente inibidor da sinalização de Hedgehog no embrião e, conforme afirmado anteriormente, mutações nos genes Hedgehog estão presentes em subséries de fetos com holoprosencefalia.
   - O **ácido valproico** é um antiepilético e um teratógeno reconhecido. Ele perturba a expressão de uma família de fatores de transcrição altamente conservados e críticos ao desenvolvimento conhecidos como proteínas ***homeobox* (HOX)**. Nos vertebrados, as proteínas HOX foram implicadas na configuração de membros, vértebras e estruturas craniofaciais. Não é surpresa que mutações nos genes da família HOX sejam responsáveis por anomalias congênitas que simulam aspectos observados na **embriopatia por ácido valproico**.
   - O derivado da vitamina A (retinol) **ácido all-trans-retinoico** é essencial ao desenvolvimento e à diferenciação normais, e sua **ausência** durante a embriogênese resulta em uma constelação de malformações que afetam múltiplos sistemas de órgãos, incluindo os olhos, o sistema geniturinário, o sistema cardiovascular, o diafragma e os pulmões (ver o Capítulo 7, para a deficiência de vitamina A no período pós-natal). Por outro lado, **a exposição excessiva ao ácido retinoico também é teratogênica**. Bebês nascidos de mães tratadas com ácido retinoico por causa de acne grave têm fenótipo previsível (**embriopatia por ácido retinoico**), incluindo defeitos do SNC, cardíacos e craniofaciais, como **fenda palativa e fissura labial**. A última entidade talvez surja da desregulação mediada por ácido retinoico de componentes da via de sinalização do fator transformador de crescimento β (TGF-β) envolvida na palatogênese. Camundongos com inativação do gene *Tgfb3* desenvolvem de maneira uniforme fenda palatina, mais uma vez ressaltando a relação funcional entre exposição teratogênica e vias de sinalização na causa de anomalias congênitas.

RESUMO

Anomalias Congênitas

- Anomalias congênitas resultam de anormalidades intrínsecas (malformações), bem como de distúrbios extrínsecos (deformações, rupturas).
- As anomalias congênitas podem resultar de causas genéticas (anormalidades cromossômicas, mutações gênicas), ambientais (infecções, fármacos/drogas, álcool) e multifatoriais.
- O momento do insulto no útero tem influência profunda na extensão das anomalias congênitas, sendo que eventos mais precoces geralmente demonstram um impacto maior.
- A interação entre causas genéticas e ambientais de anomalias é demonstrada pelo fato de que os teratógenos geralmente visam vias de sinalização nas quais mutações foram descritas como causa das mesmas anomalias.

INFECÇÕES PERINATAIS

Infecções do feto e do recém-nascido podem ser adquiridas por via transcervical (infecções ascendentes) ou transplacentária (infecções hematológicas).

- *Infecções transcervicais ou ascendentes* envolvem a transmissão da infecção pelo canal cervicovaginal e podem ser adquiridas no útero ou durante o parto. A maioria das infecções bacterianas (p. ex., infecção estreptocócica α-hemolítica) e algumas infecções virais (p. ex., herpes simplex) são adquiridas da mesma maneira. Em geral, o feto adquire a infecção "inalando" líquido amniótico infectado para os pulmões ou atravessando o canal de parto infectado durante a expulsão. A infecção fetal geralmente está associada a inflamação das membranas placentárias (corioamnionite) e inflamação do cordão umbilical (funisite). Esse modo de transmissão é típico da pneumonia e, em casos graves, sepse e meningite.
- *Infecções transplacentárias* ganham acesso à circulação sanguínea fetal atravessando a placenta pelas vilosidades coriônicas e podem ocorrer a qualquer momento durante a gestação ou, ocasionalmente, como no caso do vírus da hepatite B e do vírus da imunodeficiência humana, no momento da expulsão via transfusão materno-fetal. A maioria das infecções parasitárias (p. ex., toxoplasmose, malária) e das infecções virais e umas poucas infecções bacterianas (isto é, por *Listeria* e *Treponema*) demonstram esse modo de transmissão hematógena. As manifestações clínicas dessas infecções são altamente variáveis, dependendo muito da época gestacional e do microrganismo envolvido. As infecções transplacentárias mais importantes podem ser lembradas convenientemente pelo acrônimo *TORCH*. Os elementos do complexo *TORCH* são *Toxoplasma* (T), vírus da rubéola (R), citomegalovírus (C), herpesvírus (H) e uma série de outros (O) micróbios como o *Treponema pallidum*. Esses agentes são agrupados porque podem provocar manifestações clínicas e patológicas semelhantes. As infecções do complexo TORCH que ocorrem no início da gravidez podem causar sequelas crônicas na criança, incluindo restrição do crescimento, retardo mental, cataratas e anomalias cardíacas congênitas, enquanto infecções que ocorrem posteriormente na gravidez resultam em lesão tissular acompanhada por inflamação (encefalite, coriorretinite, hepatoesplenomegalia, pneumonia e miocardite).

PREMATURIDADE E RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO FETAL

A prematuridade é a segunda causa mais comum de mortalidade neonatal (só perdendo para anomalias congênitas) e é definida pela idade gestacional inferior a 37 semanas. Como esperado, bebês nascidos antes do final da gestação também pesam menos do que o normal (abaixo de 2.500 g). Os principais fatores de risco para prematuridade incluem ruptura prematura das membranas; infecção intrauterina levando a inflamação das membranas placentárias (corioamnionite); anormalidades estruturais do útero, da cérvice e da placenta; e gestação múltipla (p. ex., gravidez de gêmeos). Já está bem estabelecido que crianças nascidas antes da conclusão do período total de gestação demonstram taxas de morbidade e mortalidade maiores do que as relatadas para bebês nascidos a termo. A imaturidade dos sistemas de órgãos nos bebês prematuros os torna especialmente vulneráveis a várias complicações importantes:

- Síndrome de angústia respiratória (SAR), também conhecida como doença da membrana hialina
- Enterocolite necrosante (ENC)
- Sepse
- Hemorragia intraventricular e da matriz germinal (Capítulo 22)
- Sequelas a longo prazo, incluindo atraso do desenvolvimento

Embora o peso ao nascimento seja baixo nos prematuros, geralmente ele é adequado depois do ajuste pela idade gestacional. Por outro lado, até um terço dos bebês que pesam menos de 2.500 g nascem a termo e, portanto, são subdesenvolvidos em vez de imaturos. Esses bebês pequenos para a idade gestacional (PIG) sofrem de restrição do crescimento fetal. A restrição do crescimento fetal pode resultar de anormalidades fetais, maternas ou placentárias, embora, em muitos casos, a causa específica seja desconhecida.

- *Fatores fetais:* Essa categoria consiste em condições que reduzem intrinsecamente o potencial de crescimento do feto a despeito de um aporte adequado de nutrientes da mãe. As principais condições fetais são *distúrbios cromossômicos, anomalias congênitas* e *infecções congênitas*. As anormalidades cromossômicas podem ser detectadas em até 17% dos fetos avaliados quanto à restrição do crescimento fetal e em até 60% dos fetos com malformações documentadas por ultrassom. Deve-se considerar *infecção fetal* em todos os recém-nascidos de crescimento restrito, sendo as infecções do grupo TORCH (ver anteriormente) uma causa comum. Quando a causa é intrínseca ao feto, o atraso no crescimento é *simétrico* (isto é, afeta todos os sistemas de órgãos igualmente).
- *Fatores placentários:* As causas placentárias incluem qualquer fator que comprometa a linha de suprimento uteroplacentária, podendo resultar de placenta prévia (implantação baixa da placenta), descolamento da placenta (separação da placenta da decídua por coágulo retroplacentário) ou infarto da placenta. Com as causas placentárias (e maternas) de restrição do crescimento, o atraso do crescimento é *assimétrico* (isto é, o cérebro é poupado em relação aos órgãos viscerais como o fígado).
- *Fatores maternos*: Essa categoria reúne as causas sem dúvida mais comuns de déficit de crescimento em bebês PIG. Exemplos importantes são doenças vasculares como pré-eclâmpsia ("toxemia da gravidez") (Capítulo 18) e hipertensão crônica. A lista de outras condições maternas associadas à restrição do crescimento fetal é longa, mas algumas influências evitáveis são o uso abusivo de narcóticos por parte da mãe, ingestão materna de álcool e tabagismo pesado (conforme observado anteriormente, muitas dessas mesmas causas estão envolvidas na patogenia de anomalias congênitas). Agentes que causam restrição do crescimento fetal de maneira semelhante incluem teratógenos, como o anticonvulsivante comumente administrado fenitoína (Dilantin®), bem como agentes não teratogênicos. A desnutrição materna (particularmente a hipoglicemia prolongada) também pode afetar o crescimento fetal, mas a associação entre a restrição do crescimento em bebês e o *status* nutricional da mãe é complexa.

Não só o bebê com crescimento restrito está em desvantagem no período perinatal, como também esses déficits persistem na infância e na vida adulta. Assim, as pessoas afetadas são muito mais propensas a ter disfunção cerebral, déficits de aprendizagem e comprometimento sensorial (isto é, visual e auditivo).

SÍNDROME DE ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA DO RECÉM-NASCIDO

Existem muitas causas de angústia respiratória no recém-nascido, incluindo sedação excessiva da mãe, lesão craniana fetal durante a expulsão, aspiração de sangue ou líquido amniótico e hipóxia secundária ao enrolamento do cordão umbilical no pescoço. Entretanto, a causa mais comum é a *síndrome de angústia respiratória (SAR), também conhecida como doença da membrana hialina* por causa da formação de "membranas" na periferia dos espaços aéreos observada em bebês que sucumbem a essa condição. Uma estimativa de 24.000 casos de SAR é relatada anualmente nos Estados Unidos, e melhorias no tratamento dessa condição diminuíram consideravelmente os óbitos em virtude de insuficiência respiratória de 5.000 por ano, uma década atrás, para menos de 900 casos anualmente.

PATOGENIA

A SAR é basicamente uma doença de bebês prematuros. Ela ocorre em cerca de 60% dos bebês nascidos antes de 28 semanas de gestação, em 30% dos nascidos entre 28-34 semanas de gestação e em menos de 5% dos nascidos depois de 34 semanas de gestação. Existem também associações fortes, porém não invariáveis, com **gênero masculino, diabetes materno** e **cesarianas**.

O defeito fundamental na SAR é a incapacidade do pulmão imaturo de sintetizar surfactante suficiente. Surfactante é um complexo de fosfolipídeos ativos superficiais, principalmente dipalmitolfosfatidilcolina (lecitina) e pelo menos dois grupos de **proteínas associadas ao surfactante**. A importância das proteínas associadas ao surfactante na função pulmonar normal pode ser mensurada pela ocorrência de insuficiência respiratória grave em recém-nascidos com deficiência congênita de surfactante causada por mutações nos genes correspondentes. O surfactante é sintetizado por pneumócitos tipo II e, com a primeira respiração do bebê sadio, prontamente reveste a superfície dos alvéolos, reduzindo a tensão superficial e, assim, diminuindo a pressão necessária para manter os alvéolos abertos. Em pulmão deficiente em surfactante, os alvéolos tendem a colapsar, e um esforço respiratório relativamente maior é necessário com cada respiração para abrir os alvéolos. O bebê se cansa rapidamente de respirar, e uma atelectasia generalizada se impõe. A hipóxia resultante desencadeia uma sequência de eventos que levam ao dano epitelial e endotelial e, por fim, à formação de membranas hialinas (Fig. 6-24). Conforme discutiremos posteriormente, esse quadro clássico de deficiência de surfactante é significantemente modificado pelo tratamento com surfactante.

A síntese de surfactante é regulada por hormônios. Corticosteroides estimulam a formação de lipídios e proteínas associadas aos surfactantes. Portanto, condições associadas a estresse intrauterino e restrição do crescimento fetal que aumentem a liberação de corticosteroides diminuem o risco de desenvolver SAR. A síntese de surfactante pode ser suprimida pelos níveis sanguíneos de insulina elevados compensatórios em bebês de mães diabéticas, compensando os efeitos dos esteroides. Isso pode explicar, em parte, por que bebês nascidos de mães diabéticas têm risco maior de desenvolver SAR. Sabe-se que o trabalho de parto aumenta a síntese de surfactante; da mesma maneira, a cesariana feita antes do início do trabalho de parto pode estar associada a um risco maior de SAR.

MORFOLOGIA

Os pulmões de lactentes com SAR têm tamanho normal, porém são pesados e relativamente desprovidos de ar. Eles têm aparência roxa mosqueada e, ao exame microscópico, o tecido parece sólido, com alvéolos subdesenvolvidos e geralmente colapsados (atelectásicos). Se o lactente morre nas primeiras horas de vida, apenas resíduos celulares necróticos estarão presentes nos bronquíolos terminais e nos ductos alveolares. Porteriormente, na evolução do evento, **membranas hialinas eosinofílicas** revestem os bronquíolos respiratórios, os ductos alveolares e alvéolos aleatórios (Fig. 6-25). Essas "membranas" contêm células epiteliais necróticas misturadas a proteínas plasmáticas extravasadas. Há escassez considerável

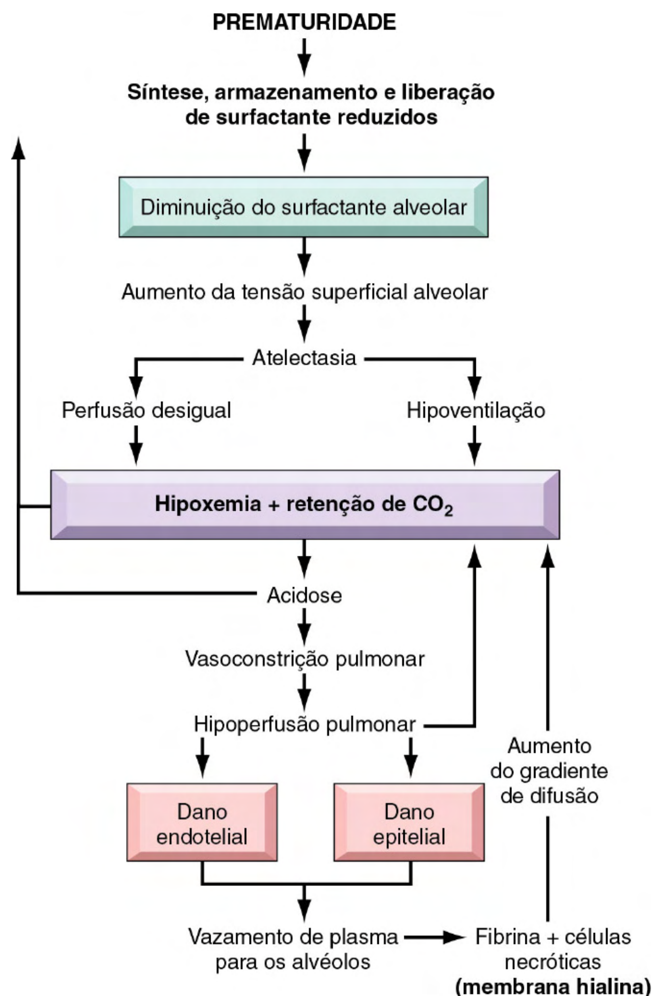


Figura 6-24 Fisiopatologia da síndrome de angústia respiratória (ver texto).

de reação inflamatória neutrofílica associada a essas membranas. As lesões da doença da membrana hialina jamais são vistas em natimortos ou nativivos que morrem poucas horas depois de nascer. Se o lactente morrer dias depois, evidências de mudanças reparadoras, incluindo a proliferação de pneumócitos tipo II e fibrose intersticial, são vistas.

Manifestações Clínicas

A apresentação clínica clássica antes da era de tratamento com surfactante exógeno foi descrita anteriormente. Atualmente, a verdadeira evolução clínica e o prognóstico para SAR neonatal variam, dependendo da maturidade e do peso ao nascimento do lactente, bem como da rapidez na instituição da terapia. Um grande progresso no controle da SAR concentra-se na prevenção, seja atrasando o trabalho de parto até o pulmão fetal amadurecer, seja induzindo a maturação do pulmão no feto em risco. A capacidade de avaliar precisamente a maturidade do pulmão fetal é crítica a esses objetivos. À medida que secreções pulmonares são liberadas no líquido amniótico, a análise de fosfolipídios no líquido amniótico proporciona uma boa estimativa do nível de surfactante no revestimento alveolar. A administração profilática de surfactante exógeno ao nascimento a lactentes extremamente prematuros (nascidos antes da idade gestacional de 28 semanas) mostrou ser muito benéfica, de maneira que hoje a morte de bebês por SAR aguda é bastante incomum.

Em casos não complicados, a recuperação começa a ocorrer dentro de 3-4 dias. Em lactentes acometidos, é necessário oxigenioterapia. Entretanto, o uso de concentrações elevadas de oxigênio administrado por ventilador por períodos prolongados está associado a duas complicações bem conhecidas: *fibroplasia retrolental* (também chamada de *retinopatia da prematuridade*) nos olhos e *displasia broncopulmonar* (DBP):

- A retinopatia da prematuridade tem patogenia de duas fases. Durante a fase *hiperóxica* da terapia de SAR (fase I), a expressão do fator de crescimento endotelial vascular pró-angiogênico (VEGF) é acentuadamente reduzida, causando apoptose de células endoteliais; os níveis de VEGF ressurgem após o retorno a uma ventilação com ar ambiente relativamente hipóxico (fase II), induzindo a proliferação de vasos retininanos (*neovascularização*) característica das lesões na retina.
- *A principal anormalidade na DBP é uma redução considerável na septação alveolar* (manifestada como grandes estruturas alveolares simplificadas) e configuração capilar dismórfica. Assim, a visão atual é de que a DBP é causada por um comprometimento potencialmente reversível no desenvolvimento da septação alveolar no chamado estágio sacular. Múltiplos fatores — hiperoxemia, hiperventilação, prematuridade, citoquinas inflamatórias e mau desenvolvimento vascular — contribuem para a DBP e provavemente agem de maneira conjugada ou sinérgica na promoção da lesão. Os níveis de uma variedade de citoquinas pró-inflamatórias (TNF e as interleucinas IL-1β, IL-6 e IL-8) são aumentados nos alvéolos de lactentes que desenvolvem DBP subsequentemente, sugerindo um papel dessas citoquinas na suspensão do desenvolvimento pulmonar.

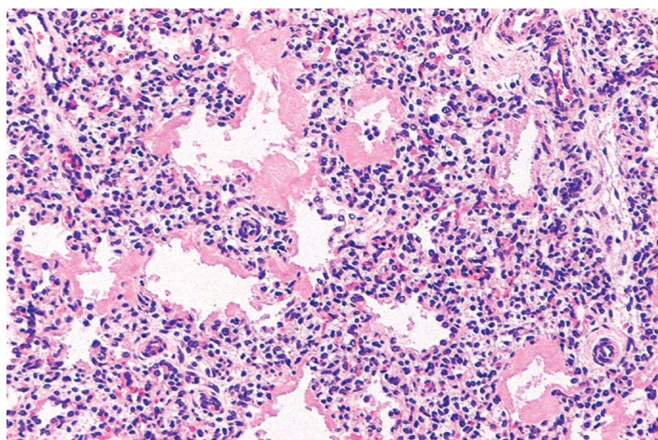


Figura 6-25 Doença da membrana hialina (corante hematoxilina-eosina). É possível observar atelectasia alternante e dilatação dos alvéolos. Observe as membranas hialinas espessas revestindo os alvéolos dilatados.

Felizmente, essas complicações são hoje bem menos comuns em consequência de técnicas ventilatórias mais suaves, terapia antenatal com glicorticoides e tratamentos profiláticos com surfactantes.

Lactentes que se recuperam de SAR também correm risco maior de desenvolver uma variedade de outras complicações associadas ao nascimento prematuro; as mais importantes entre elas são *ducto arterioso permeável, hemorragia intraventricular* e *enterocolite necrosante* (ECN). Assim, embora avanços tecnológicos ajudem a salvar a vida de muitos lactentes com SAR, eles também trazem à superfície a intensa fragilidade do recém-nascido imaturo.

RESUMO

Síndrome de Angústia Respiratória do Recém-nascido

- A SAR neonatal (doença da membrana hialina) é uma doença da prematuridade; a maioria dos casos ocorre em lactentes nascidos com menos de 28 semanas de idade gestacional.
- A anormalidade fundamental na SAR é a insuficiência de surfactante pulmonar, que resulta na incapacidade dos pulmões de inflar após o nascimento.
- O padrão morfológico característico na SAR é a presença de membranas hialinas (consistindo em células epiteliais necróticas e proteínas plasmáticas) revestindo as vias respiratórias.
- A SAR pode ser melhorada pela administração profilática de esteroides, terapia com surfactante e técnicas de ventilação aprimoradas.
- As sequelas de longo prazo associadas à terapia de SAR incluem retinopatia da prematuridade e DBP; a incidência dessas duas complicações diminuiu com melhorias no tratamento da SAR.

ENTEROCOLITE NECROSANTE

A enterocolite necrosante (ECN) ocorre mais comumente em lactentes prematuros, sendo que a incidência da doença é inversamente proporcional à idade gestacional. Ela ocorre em aproximadamente um de cada 10 lactentes com peso de

nascimento muito baixo (menos de 1.500 g). Além da *prematuridade*, a maioria dos casos está associada à *alimentação enteral*, sugerindo que algum insulto pós-natal (como a introdução de bactérias) desencadeia a cascata que culmina em destruição tissular. Se, por um lado, *agentes infecciosos* provavelmente têm um papel na patogenia da ECN, ainda não foi identificado um patógeno bacteriano específico associado a essa doença. Grande número de *mediadores inflamatórios* foi associado à ECN. Um mediador em particular, o fator de ativação plaquetária (FAP), foi implicado no aumento da permeabilidade da mucosa pela promoção da apoptose de enterócitos e comprometimento das junções íntimas intercelulares, dessa forma "botando lenha da fogueira".

A ECN envolve tipicamente o íleo terminal, o ceco e o cólon direito, embora qualquer parte dos intestinos grosso e delgado possa estar envolvida. O segmento tipicamente envolvido é distendido, friável e congestionado (Fig. 6-26), ou pode estar francamente gangrenoso; é possível observar perfuração intestinal com peritonite subsequente. Ao exame microscópico, necrose coagulável da mucosa ou transmural, ulceração, colonização bacteriana e bolhas gasosas submucosas são manifestações associadas à ECN. Evidências de alterações reparadoras, como tecido de granulação e fibrose, podem ser observadas pouco depois da resolução do episódio agudo.

O curso clínico é bem típico, com o início de fezes sanguinolentas, distensão abdominal e desenvolvimento de colapso circulatório. Radiografias abdominais com frequência demonstram a presença de gás dentro da parede intestinal (*pneumatose intestinal*). Quando detectada precocemente, a ECN pode com frequência ser tratada de maneira conservadora, porém muitos casos (20-60%) demandam intervenção cirúrgica, incluindo ressecção dos segmentos necrosados do intestino. A ECN está associada a mortalidade perinatal elevada; os lactentes que sobrevivem frequentemente desenvolvem *estreitamentos pós-ECN* em virtude da fibrose causada pelo processo de cicatrização.

SÍNDROME DA MORTE SÚBITA DO LACTENTE

A síndrome da morte súbita do lactente (SMSL) é uma doença de causa desconhecida. O National Institute of Child Health and Human Development define *SMSL* como "a morte súbita de lactente com menos de um ano de idade que permanece inexplicada após investigação completa do caso, *incluindo a realização de necropsia completa, exame da cena da morte e revisão da história clínica*". Um aspecto da SMSL que não é enfatizado na definição é que o lactente geralmente morre enquanto dorme — daí os termos leigos *morte no berço*. A SMSL é a principal causa de óbito entre um mês e um ano de vida nos Estados Unidos, e a terceria principal causa de óbito geral nessa faixa etária, atrás das anomalias congênitas e doenças da prematuridade e de baixo peso ao nascimento. Em 90% dos casos, o lactente tem menos de seis meses de vida; a maioria está na faixa de 2-4 meses de vida.

PATOGENIA

As circunstâncias que cercam a SMSL foram exploradas detalhadamente, e o consenso geral é de que se trata de uma **condição multifatorial**, com mistura variável de causas que contribuem para determinado caso. Um modelo de "triplo risco" de SMSL foi proposto, postulando a interseção de três variáveis sobrepostas: (1) **lactente vulnerável**, (2) **período crítico do desenvolvimento no controle homeostático** e (3) **um ou mais fatores de estresse exógenos.** De acordo com esse modelo, vários fatores tornam o lactente vulnerável à morte súbita durante o período crítico de desenvolvimento (isto é, um mês a um ano). Esses fatores de vulnerabilidade podem ser específicos dos pais ou do lactente,



Figura 6-26 Enterocolite necrosante. **A**, No exame *post mortem* de um caso grave, toda a parede do intestino delgado estava extremamente distendida com uma parede perigosamente fina (geralmente, essa aparência implica perfuração iminente). **B**, A porção congestionada do íleo corresponde a áreas de infarto hemorrágico e necrose transmural vistas na microscopia. É possível observar bolhas de gás submucosas (*pneumatose intestinal*) em diversas áreas (*setas*).

enquanto fatores de estresse exógenos são atribuíveis ao ambiente (Tabela 6-8). Embora inúmeros fatores tenham sido propostos como responsáveis pela vulnerabilidade do lactente, **a hipótese mais convincente é de que a SMSL reflete um desenvolvimento tardio do despertar e do controle cardiorrespiratório**. Regiões do tronco encefálico, particularmente o **núcleo arqueado** localizado na superfície medular ventral, têm um papel crítico na resposta do "despertar" do corpo a estímulos nocivos como hipercarbia, hipóxia e estresse térmico encontrados durante o sono. Além disso, essas áreas regulam a respiração, a frequência cardíaca e a temperatura corporal. Em alguns lactentes, por motivos ainda inexplicáveis, pode haver um defeito de desenvolvimento ou atraso na maturação dessa região, comprometendo a resposta do despertar a estímulos nocivos. Determinadas variantes polimórficas em genes relacionados à **sinalização serotonérgica** e **inervação autônoma** foram identificadas com frequência maior em lactentes que sofreram SMSL do que na população geral, sugerindo que fatores genéticos podem ter um papel na predisposição do lactente ao comprometimento do despertar. Dentre as potenciais causas ambientais, a posição de decúbito ventral ao dormir, dormir em superfícies moles e estresse térmico são possivelmente os fatores de risco modificáveis mais importantes para SMSL. A posição em decúbito ventral aumenta a vulnerabilidade do lactente a um ou mais estímulos nocivos reconhecidos (hipóxia, hipercarbia e estresse térmico) durante o sono. Além disso, a posição em decúbito ventral também está associada à redução da responsividade ao despertar comparada à posição em decúbito dorsal. Resultados de estudos da Europa, Austrália, Nova Zelândia e Estados Unidos mostraram claramente risco maior de SMSL em lactentes que dormiam em decúbito ventral, o que levou a American Academy of Pediatriacs a recomendar a colocação de **lactentes sadios em decúbito dorsal** na hora de dormir. Essa campanha, denominada "Dormir de costas", resultou em reduções substanciais em mortes relacionadas à SMSL desde o seu início em 1994.

MORFOLOGIA

Estudos anatômicos de vítimas de SMSL produziram achados histológicos inconsistentes. **Múltiplas petéquias** são o achado mais comum na necropsia de SMSL típica (em aproximadamente 80% dos casos); esses sinais geralmente estão presentes no timo, nas pleuras visceral e parietal e no epicárdio. Ao exame macroscópico, os pulmões mostram-se congestionados, e uma dilatação **vascular** com ou sem **edema pulmonar** é nítida no exame microscópico na maioria dos casos. Estudos morfométricos sofisticados revelaram anormalidades quantitativas do tronco encefálico, como **hipoplasia do núcleo arqueado** ou diminuição sutil nas populações neuronais do tronco encefálico em diversos casos; entretanto, essas observações não são uniformes, e o uso desses estudos não é viável na maioria dos procedimentos de necropsia de "rotina".

É importante observar que a SMSL não é a única causa de morte inesperada em lactentes. Na verdade, a SMSL é um diagnóstico de exclusão e requer o exame cuidadoso da cena da morte e exame pós-morte completo. Este último pode revelar uma causa insuspeitada de morte súbita em até 20% ou mais dos bebês que presumidamente tenham morrido de SMSL (Tabela 6-8). Infecções (p. ex., miocardite viral ou broncopneumonia) são as causas mais comuns de morte súbita "inesperada", seguidas por anomalias congênitas insuspeitadas. Como consequência de avanços no diagnóstico molecular, várias causas genéticas de morte súbita "inesperada" do lactente surgiram. Por exemplo, distúrbios da oxidação de ácidos graxos, caracterizados por defeitos nas enzimas mitocondriais oxidativas de ácidos graxos, podem ser responsáveis por até 5%

Tabela 6-8 Fatores Associados à Síndrome da Morte Súbita do Lactente (SMSL)

Parentais
Idade materna jovem (menos de 20 anos de idade)
Tabagismo materno durante a gravidez
Uso abusivo de drogas por *algum* dos progenitores — especificamente, uso de maconha por parte do pai e uso de opiáceo/cocaína por parte da mãe
Intervalos intergestacionais curtos
Cuidados pré-natais tardios ou inexistentes
Grupo socioeconômico baixo
Etnia afro-americana ou nativa americana (fatores socioeconômicos?)
Lactente
Anormalidades do tronco encefálico associadas a defeitos do sistema do despertar e controle cardiorrespiratório
Prematuridade e/ou baixo peso de nascimento
Gênero masculino
Produto de gestação múltipla
SMSL em irmão/irmã anterior
Infecções respiratórias antecedentes
Polimorfismos germinativos em genes do sistema nervoso autônomo
Ambientais
Posição de dormir em decúbito ventral
Dormir em superfície mole
Hipertermia
Dormir com os pais nos primeiros três meses de vida
Anormalidades *post mortem* detectadas em casos de morte inesperada do lactente*
Infecções
Miocardite viral
Broncopneumonia
Anomalia congênita insuspeitada
Estenose aórtica congênita
Origem anômala da artéria coronária esquerda a partir da artéria pulmonar
Abuso infantil traumático
Sufocamento intencional
Defeitos genéticos e metabólitos
Síndrome do QT longo (mutações *SCN5A* e *KCNQ1*)
Distúrbios de oxidação dos ácidos graxos (mutações *MCAD*, *LCHAD*, *SCHAD*)
Miocardiopatia histiocitoide (mutações *MTCYB*)
Responsividade inflamatória anormal (deleções parciais em *C4a* e *C4b*)

*SMSL não é a única causa de morte inesperada em lactentes; ao contrário, trata-se de um *diagnóstico de exclusão*. Portanto, a realização de necropsia pode revelar achados que explicariam a causa da morte súbita inesperada. Esses casos *não* devem, a rigor, ser rotulados como SMSL.
C4, componente 4 do complemento; KCNQ1, canal de potássio voltagem-dependente; LCHAD, 3-hidroxiacil coenzima A desidrogenase de cadeia longa; MCAD, acil coenzima A desidrogenase de cadeia média; MTCYB, citocromo *b* mitocondrial; SCHAD, 3-hidroxi coenzima A desidrogenase de cadeia curta; SCN5A, canal de sódio, voltagem-dependente.

das mortes súbitas em lactentes; dentre eles, uma deficiência de acil coenzima A desidrogenase de cadeia média é a mais comum. Análises retrospectivas de morte súbita de lactentes originalmente atribuída à SMSL também revelaram mutações dos canais de sódio e potássio cardíacos, que resultam em uma forma de arritmia cardíaca caracterizada por intervalos QT prolongados; esses casos respondem por não mais do que 1% das mortes por SMSL. A SMSL anteriormente em irmão ou irmã está associada a um risco relativo de recorrência cinco vezes maior; é preciso excluir cuidadosamente o abuso infantil traumático sob essas circunstâncias.

RESUMO

Síndrome da Morte Súbita do Lactente

- A SMSL é um distúrbio de *causa desconhecida*, definido como morte súbita de um lactente com menos de1 ano de idade que permaneça inexplicada depois de investigação completa do caso, incluindo a realização de necropsia. A maioria das mortes por SMSL ocorre entre 2-4 meses de vida.
- A base mais provável para SMSL é o atraso no desenvolvimento de reflexos de despertar e do controle cardiorrespiratório.
- Inúmeros fatores de risco foram propostos, dentre os quais a posição em decúbito ventral ao dormir é o mais bem reconhecido — daí o sucesso do programa "Dormir de costas" na redução da incidência de SMSL.

Tabela 6-9 Principais Causas de Hidropsia Fetal*

Cardiovasculares
Malformações Taquiarritmia Insuficiência cardíaca de alto débito
Cromossômicas
Síndrome de Turner Trissomia 21, trissomia 18
Torácicas
Malformação adenomatoide cística Hérnia diafragmática
Anemia Fetal
Talassemia alfa homozigota Parvovírus 19 Hidropsia imune (Rh e ABO)
Gestação Gemelar
Transfusão de gêmeo para gêmeo
Infecção (Excluindo Parvovírus)
Infecção por citomegalovírus Sífilis Toxoplasmose
Malformações do Trato Geniturinário
Tumores
Distúrbios Genéticos/Metabólicos

*A causa de hidropsia fetal pode ser "idiopática" em até 20% dos casos.
Modificada de Machin GA: Hydropsis, cystic hygroma, hydrothorax, pericardial effusions, and fetal ascites. In Gilbert-Barnes E (ed.): Potter's pathology of fetus and infant. St. Louis, Mosby, 1997.

HIDROPSIA FETAL

Hidropsia fetal refere-se ao acúmulo de líquido de edema no feto durante o crescimento intrauterino. As causas de hidropsia fetal são múltiplas; as mais importantes estão listadas na Tabela 6-9. Antigamente, a anemia hemolítica causada por incompatibilidade do grupo sanguíneo Rh entre a mãe e o feto (hidropsia imune) era a causa mais comum, mas, com o sucesso da profilaxia desse distúrbio durante a gravidez, causas de hidropsia não imune surgiram como principais responsáveis. Em especial, o acúmulo de líquido intrauterino pode ser bastante variável, indo desde edema progressivo e generalizado do feto (*hidropsia fetal*), uma condição geralmente letal, até processos edematosos mais localizados e menos marcantes, como efusões pleurais e peritoneais isoladas ou acúmulos de líquido pós-nucais (*higroma cístico*), com frequência compatíveis com a vida (Fig. 6-27). O mecanismo da hidropsia imune será discutido primeiro, seguido por outras causas importantes de hidropsia fetal.

Hidropsia Imune

A hidropsia imune resulta de uma *doença hemolítica neonatal* induzida por anticorpos, causada por incompatibilidade de grupo sanguíneo entre a mãe e o feto. Essa incompatibilidade ocorre apenas quando o feto herda determinantes antigênicos nas hemácias do pai que são estranhos à mãe. Os antígenos mais comuns que resultam em hemólise clinicamente significativa são antígenos Rh e do grupo sanguíneo ABO. Dentre os inúmeros antígenos incluídos no sistema Rh, apenas o antígeno D é uma causa importante de incompatibilidade de Rh. Hemácias fetais podem chegar à circulação materna durante o último trimestre da gravidez, quando o citotrofoblasto não está mais presente como barreira, ou durante o próprio nascimento (sangramento fetomaterno). A mãe fica então sensibilizada ao antígeno estranho e produz anticorpos que conseguem atravessar livremente a placenta para o feto, no qual causam destruição das hemácias. Com a iniciação da hemólise imune, a anemia progressiva no feto leva a isquemia tissular, insuficiência cardíaca intrauterina e acúmulo periférico de líquido (edema). Conforme será discutido posteriormente, a insuficiência cardíaca pode ser a via final pela qual o edema ocorre em muitos casos de hidropsia não imune também.

Vários fatores influenciam a resposta imune às hemácias fetais Rh-positivas que chegam à circulação materna:

- A incompatibilidade ABO concomitante protege a mãe contra a imunização Rh, pois as hemácias fetais são prontamente revestidas com iso-hemaglutininas (anticorpos anti-A ou anti-B pré-formados) e removidas da circulação materna.
- A resposta do anticorpo depende da dose de antígeno imunizante, de forma que a doença hemolítica só se desenvolve quando a mãe sofreu sangramento transplacentário significativo (mais de 1 mL de hemácias Rh-positivas).
- O isótopo do anticorpo é importante, pois anticorpos imunoglobulina G (IgG) (mas não IgM) conseguem atravessar a placenta. A exposição inicial ao antígeno Rh provoca a formação de anticorpos IgM, *de tal forma que a doença do Rh é bastante incomum na primeira gravidez.* A exposição subsequente



Figura 6-27 Hidropsia fetal. **A**, Acúmulo generalizado de líquido no feto. **B**, Acúmulo de líquido particularmente proeminente nos tecidos moles do pescoço. Essa condição foi denominada *higroma cístico*. Os higromas císticos são vistos caracteristicamente em anomalias cromossômicas constitucionais, como cariótipos 45,X, porém não se limitam a elas.
(Cortesia da Dra. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)

durante a segunda ou a terceira gravidez geralmente leva a uma resposta brusca do anticorpo IgG.

A consideração do papel da sensibilização prévia na patogenia da doença hemolítica por incompatilidade Rh do recém-nascido levou ao seu controle terapêutico. Atualmente, mães Rh negativas recebem globulina anti-D logo após o parto de um bebê Rh positivo. Esses anticorpos anti-D mascaram os sítios antigênicos das hemácias fetais que possam ter vazado para a circulação materna durante o parto, prevenindo, assim, a sensibilização duradoura a antígenos Rh.

Como resultado do sucesso notável conquistado na prevenção da hemólise por incompatibilidade de Rh, a incompatibilidade de ABO maternofetal é atualmente a causa mais comum de doença hemolítica imune do recém-nascido. Embora a incompatibilidade de ABO ocorra em aproximadamente 20-25% das gravidezes, a hemólise só se desenvolve em pequena fração de lactentes nascidos subsequentemente e, em termos gerais, a doença é bem mais branda do que a incompatibilidade de Rh. A doença hemolítica do grupo ABO ocorre quase exclusivamente em lactentes do grupo sanguíneo A ou B nascidos de mãe de grupo sanguíneo O. As iso-hemaglutininas anti-A e anti-B nas mães de grupo O normalmente são do tipo IgM e, portanto, não atravessam a placenta. Entretanto, por motivos ainda não bem entendidos, algumas mulheres do grupo O possuem anticorpos IgG direcionados contra antígenos do grupo A ou B (ou a ambos) mesmo sem sensibilização prévia. Por causa disso, o primogênito pode ser afetado. Felizmente, mesmo com anticorpos adquiridos por via transplacentária, a lise das hemácias do lactente é mínima. Não existe um método eficaz de prevenir a doença hemolítica resultante da incompatibilidade ABO.

Hidropsia não Imune

As principais causas de hidropsia não imune incluem distúrbios associados a *defeitos cardiovasculares, anomalias cromossômicas* e *anemia fetal*. Tanto defeitos cardiovasculares estruturais como anormalidades funcionais do coração (isto é, arritmias) podem resultar em insuficiência cardíaca intrauterina e hidropsia. Dentre as anomalias cromossômicas, o cariótipo 45,X (síndrome de Turner) e as trissomias 21 e 18 estão associadas a hidropsia fetal; a base desse distúrbio geralmente é a presença de anomalias cardíacas estruturais subjacentes, embora na síndrome de Turner possa haver uma anormalidade de drenagem linfática do pescoço levando ao acúmulo de líquido pós-nucal (resultando em *higromas císticos*). Anemias fetais por outras causas além de incompatibilidade de Rh ou ABO também podem resultar em hidropsia. Na verdade, em algumas partes do mundo (p. ex., Sudeste Asiático), uma anemia fetal grave causada pela α-talassemia homozigota provavelmente é a causa mais comum de hidropsia fetal. A infecção transplacentária com o parvovírus B19 é cada vez mais reconhecida como causa importante de hidropsia fetal. O vírus entra em precursores eritrocitários (normoblastos) onde se multiplica. A lesão celular subsequente leva à morte dos normoblastos e à anemia aplásica. É possível observar inclusões intranucleares parvovirais na circulação e em precursores eritroides medulares (Fig. 6-28). A base da hidropsia fetal na anemia fetal, tanto de causa imune quanto não imune, é isquemia tissular com disfunção miocárdica e insuficiência cardíaca secundárias. Além disso, pode ocorrer insuficiência hepática secundária, com perda da função sintética contri-

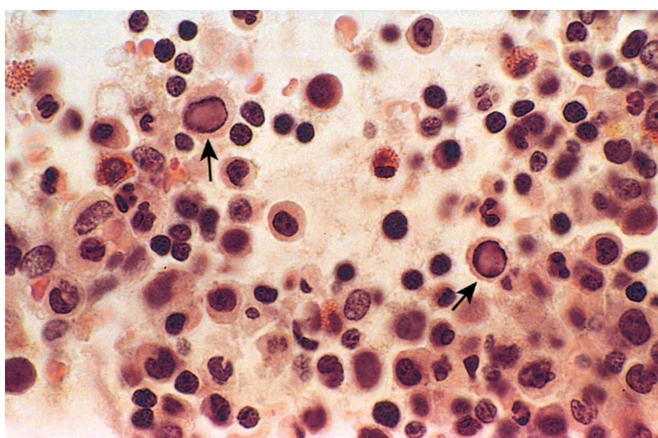


Figura 6-28 Medula óssea de lactente infectado com parvovírus B19. As *setas* apontam para dois precursores eritroides com grandes inclusões intranucleares homogêneas e borda periférica de cromatina residual.

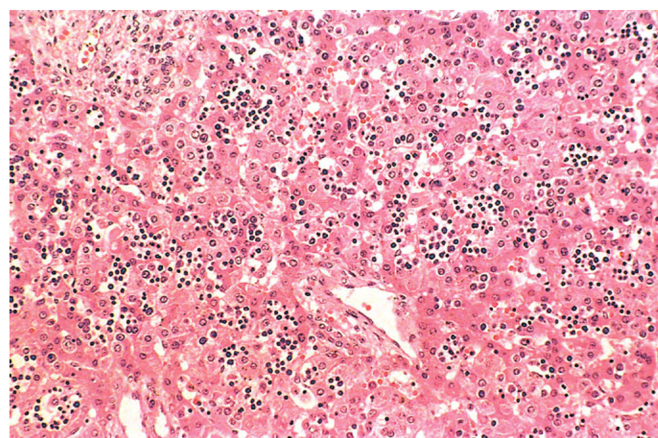


Figura 6-29 Numerosas ilhotas de hematopoiese extramedular (*pequenas células azuis*) dispersas entre hepatócitos maduros nessa preparação histológica de um lactente com hidropsia fetal não imune.

buindo para hipoalbuminemia, redução da pressão osmótica plasmática e edema.

MORFOLOGIA

Os achados anatômicos em fetos com acúmulo de líquido intrauterino variam tanto em termos de gravidade da doença quanto no distúrbio etiológico subjacente. Conforme observado anteriormente, a **hidropsia fetal** representa a manifestação mais grave e generalizada (Fig. 6-27), e graus inferiores de edema, como acúmulos de líquido pleural, peritoneal e pós-nucal isolados, podem ocorrer. Da mesma maneira, os bebês podem ser natimortos, morrer dentro de poucos dias ou recuperar-se inteiramente. A presença de aspectos dismórficos sugere anormalidades cromossômicas constitucionais subjacentes; o exame *post mortem* pode revelar anomalia cardíaca. Na hidropsia associada a anemia fetal, tanto o feto quanto a placenta são caracteristicamente pálidos; na maioria dos casos, o fígado e o baço estão aumentados em consequência de **insuficiência cardíaca** e congestão. Além disso, a medula óssea mostra hiperplasia compensatória ou precursores eritroides (anemia aplásica associada ao parvovírus sendo uma exceção notável) e **hematopoiese extramedular** presente no fígado, no baço e, possivelmente, em outros tecidos, como rins, pulmões e linfonodos, e até mesmo no coração. A maior atividade hematopoiética responde pela presença na circulação periférica de grande número de normoblastos e eritroblastos ainda mais imaturos (**eritroblastose fetal**) (Fig. 6-29).

A presença de hemólise na incompatibilidade de Rh ou ABO está associada a mais complicação da bilirrubina circulante aumentada pela degradação das hemácias. O SNC pode ser danificado quando a hiperbilirrubinemia é marcante (geralmente acima de 20 mg/dL em lactentes nascidos a termo, porém com frequência menos em lactentes prematuros). A bilirrubina não conjugada circulante é captada pelo tecido cerebral, no qual aparentemente exerce um efeito tóxico. Os gânglios basais e o tronco encefálico são particularmente propensos ao depósito do pigmento bilirrubina, que concede uma tonalidade caracteristicamente amarela ao parênquima (***kernicterus***) (Fig. 6-30).

Evolução Clínica

O reconhecimento precoce do acúmulo de líquido intrauterino é imperativo, já que mesmo os casos graves podem às vezes ser salvos com a terapia atualmente disponível. A hidropsia fetal que resulta de incompatibillidade de Rh pode ser mais ou menos prevista de maneira precisa, pois a gravidade correlaciona-se bem com titulações de anticorpos anti-Rh rapidamente crescentes na mãe durante a gravidez. O líquido amniótico obtido por amniocentese pode mostrar níveis elevados de bilirrubina. O teste de antiglobulina humana (teste de Coombs) (Capítulo 11) usando sangue do cordão umbilical é positivo se os eritrócitos tiverem sido revestidos por anticorpo materno. A exanguineotransfusão antenatal é uma forma de terapia eficaz. Depois do



Figura 6-30 *Kernicterus*. Hiperbilirrubinemia grave no período neonatal — por exemplo, secundária a hidrólise autoimune — resulta no depósito do pigmento bilirrubina (*setas*) no parênquima cerebral. Isso ocorre porque a barreira hematoencefálica é menos bem desenvolvida no período neonatal do que na fase adulta. Os lactentes que sobrevivem desenvolvem sequelas neurológicas a longo prazo.

nascimento, a fototerapia é útil porque a luz visível converte a bilirrubina em dipirróis que são imediatamente excretados. Como já discutido, na maioria esmagadora dos casos, a administração de globulinas anti-D à mãe pode evitar a ocorrência de hidropsia imune nas gestações subsequentes. A doença hemolítica do grupo ABO é mais difícil de ser prevista, porém é imediatamente prevista quando se sabe da incompatibilidade sanguínea entre a mãe e o pai e pelas determinações de hemoglobina e bilirrubina no recém-nascido vulnerável. Nos casos fatais de hidropsia fetal, um exame *post mortem* completo é imperativo para determinar a causa e para excluir uma causa potencialmente recorrente, como uma anormalidade cromossômica.

RESUMO

Hidropsia Fetal

- Hidropsia fetal refere-se ao acúmulo de líquido de edema no feto durante o crescimento intrauterino.
- O grau de acúmulo de líquido é variável, desde hidropsia fetal generalizada até higromas císticos localizados.
- As causas mais comuns de hidropsia fetal são *não imunes* (anormalidades cromossômicas, defeito cardiovasculares e anemia fetal), enquanto a hidropsia imune tornou-se menos frequente como resultado da profilaxia de anticorpos anti-Rh.
- A eritroblastose fetal (devida a precursores eritroides imaturos circulantes) é um achado característico de hidropsia associada a anemia fetal.
- A hiperbilirrubinemia induzida por hemólise pode resultar em *kernicterus* nos gânglios basais e no tronco encefálico, particularmente em lactentes prematuros.

TUMORES E LESÕES SEMELHANTES A TUMORES NO LACTENTE E NA CRIANÇA

As neoplasias malignas constituem a segunda causa mais comum de morte em crianças entre 4-14 anos de idade; apenas os acidentes atingem níveis mais altos. Os tumores benignos são ainda mais comuns do que os cânceres.

Em bases morfológicas, é difícil diferenciar tumores verdadeiros de lesões semelhantes a tumores no lactente e na criança. Nesse contexto, duas categorias especiais de lesões semelhantes a tumores devem ser reconhecidas:

- *Heterotopia* ou *coristoma* refere-se a células ou tecidos normais em termos microscópicos presentes em locais anormais. Exemplos disso são um "resto" de tecido pancreático encontrado na parede do estômago ou no intestino delgado e uma massa pequena de células suprarrenais encontrada nos rins, pulmões, ovários ou outros locais. Restos heterotópicos geralmente têm pouca significância clínica, mas com base na sua aparência podem ser confundidos com neoplasias.
- *Hamartoma* refere-se ao crescimento excessivo, porém focal, de células e tecidos nativos do órgão no qual ele ocorre. Embora os elementos celulares sejam maduros e idênticos aos encontrados no restante do órgão, eles não reproduzem a arquitetura normal do tecido circundante. Os hamartomas podem ser considerados uma ligação entre malformações e neoplasias. A linha de demarcação entre um hamartoma e uma neoplasia benigna com frequência é tênue e interpretada de maneira variável. Hemangiomas, linfangiomas, rabdomiomas do coração e adenomas hepáticos são considerados por alguns pesquisadores como hamartomas e, por outros, como neoplasias verdadeiras.

Tumores Benignos

Praticamente todo tumor pode ser encontrado na faixa etária pediátrica, mas três — hemangiomas, linfangiomas e teratomas sacrococcígeos — merecem menção especial aqui por ocorrerem comumente na infância.

Os *hemangiomas* são os tumores mais comuns da infância. Tanto hemangiomas cavernosos como capilares podem ser encontrados (Capítulo 9), embora os últimos, com frequência, sejam mais celulares do que em adultos e, assim, enganosamente preocupantes. Nas crianças, a maioria dos hemangiomas está localizada na pele, particularmente na face e no couro cabeludo, onde produzem massas planas a elevadas, irregulares, vermelho-azuladas; as lesões planas maiores são conhecidas como *manchas de vinho do Porto*. Os hemangiomas podem aumentar à medida que a criança cresce, porém em muitos casos regridem espontaneamente (Fig. 6-31). A grande maioria dos hemangiomas superficiais têm nada mais do que uma significância cosmética; raramente podem ser manifestação de um distúrbio hereditário associado a doença em órgãos internos, como as

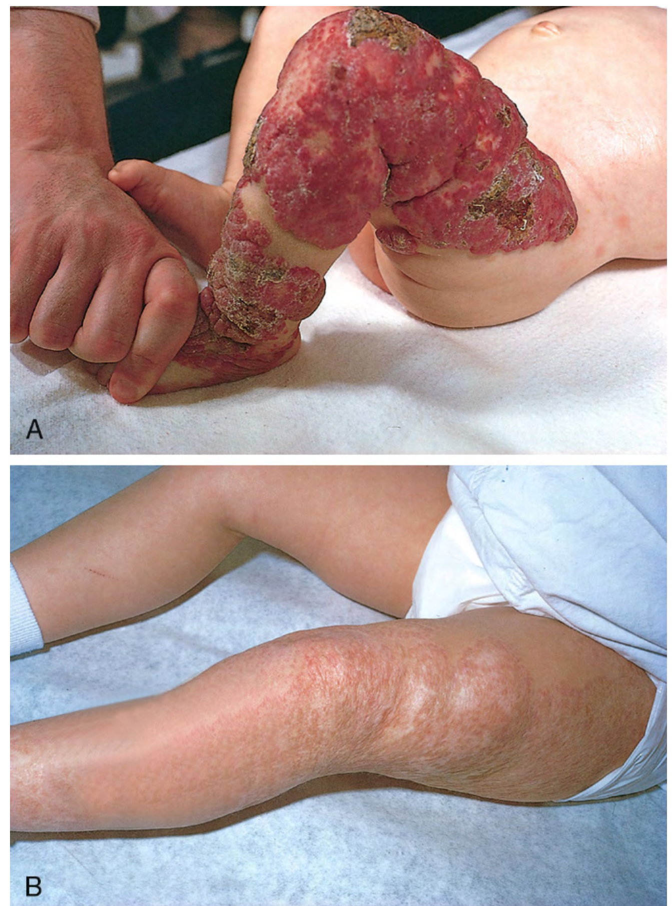


Figura 6-31 Hemangioma capilar congênito ao nascimento (**A**) e aos dois anos de idade (**B**) depois de a lesão ter sofrido regressão espontânea. *(Cortesia do Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsbrugh, Pensilvânia.)*

síndromes de von Hippel-Lindau e de Sturge-Weber (Capítulo 9). Uma subsérie de hemangiomas cavernosos do SNC pode ocorrer em contexto familiar; as famílias afetadas são portadoras de mutações em um dos três genes de *malformação cavernosa cerebral* (MCC).

Linfangiomas representam a contrapartida linfática dos hemangiomas. O exame microscópico revela espaços císticos e cavernosos revestidos por células endoteliais e cercados por agregações linfoides; esses espaços normalmente contêm líquido pálido. Essas lesões podem ocorrer na pele, porém, mais importante, também são encontradas em regiões mais profundas do pescoço, das axilas, do mediastino e do retroperitônio. Embora histologicamente benignos, eles tendem a aumentar de tamanho depois do nascimento e podem invadir estruturas mediastinais ou troncos de nervos nas axilas.

Teratomas sacrococcígeos são os tumores de células germinativas mais comuns na infância, responsáveis por 40% ou mais dos casos (Fig. 6-32). Em vista da sobreposição nos mecanismos subjacentes à teratogênese e oncogênese, é interessante que aproximadamente 10% dos teratomas sacrococcígeos estejam associados a anomalias congênitas, basicamente defeitos do intestino posterior e da região cloacal e outros defeitos da linha média (p. ex., meningocele, espinha bífida) que não se acredita serem decorrentes de efeitos locais do tumor. Aproximadamente 75% desses tumores são histologicamente maduros com um curso benigno e cerca de 12% são inequivocamente malignos e letais (Capítulo 17). O restante é designado como *teratomas imaturos*, e seu potencial maligno está correlacionado com a quantidade presente de elementos tissulares imaturos. Grande parte dos teratomas benignos é encontrada em lactentes mais jovens (quatro meses de idade ou menos), enquanto crianças com lesões malignas tendem a ser um pouco mais velhas.

Tumores Malignos

Os sistemas de órgãos envolvidos mais comumente por neoplasias malignas no lactente e na criança são o sistema hematopoiético, o tecido neural e os tecidos moles (Tabela 6-10). Essa distribuição tem contraste marcante com a de adultos, nos quais tumores do pulmão, do coração, da próstata e do cólon são as formas mais comuns. Tumores malignos no lactente e na criança diferem, em termos biológicos e histológicos, dos tumores malignos de adultos. As principais diferenças são:



Figura 6-32 Teratoma sacrococcígeo. Observe o tamanho da lesão comparado ao tamanho do lactente.

Tabela 6-10 Neoplasias Malignas Comuns do Lactente e da Criança

0-4 Anos de Idade	5-9 Anos de Idade	10-14 Anos de Idade
Leucemia	Leucemia	Carcinoma hepatocelular
Retinoblastoma	Retinoblastoma	Sarcoma de tecido mole
Neuroblastoma	Neuroblastoma	Sarcoma osteogênico
Tumor de Wilms	Carcinoma hepatocelular	Carcinoma da tireoide
Hepatoblastoma	Sarcoma de tecido mole	Doença de Hodgkin
Sarcoma de tecido mole (especialmente rabdomiossarcoma)	Tumor de Ewing	
Teratomas	Tumores do SNC	
Tumores do SNC	Linfoma	

SNC, sistema nervoso central.

- Demonstração relativamente frequente de uma relação íntima entre desenvolvimento anormal (teratogênese) e indução do tumor (oncogênese).
- Prevalência de anormalidades genéticas constitucionais ou síndromes que predispõem ao câncer.
- Tendência das malignidades fetais e neonatais de regredirem espontaneamente ou sofrerem "diferenciação" para elementos maduros.
- Sobrevida melhor ou cura em muitos tumores pediátricos, de tal maneira que hoje se presta mais atenção em minimizar os efeitos adversos posteriores da quimioterapia e radioterapia nos sobreviventes, incluindo o desenvolvimento de malignidades secundárias.

Muitas neoplasias malignas pediátricas são histologicamente singulares. Em geral, elas tendem a ter aparência microscópica primitiva (*embrionária*) em vez de pleomórfica-aplásica, e com frequência exibem aspectos de organogênese específicos ao local de origem do tumor. Em virtude da sua aparência histológica primitiva, muitos tumores infantis foram referidos coletivamente como *tumores de células azuis pequenos e redondos*, e são caracterizados por camadas de células com pequenos núcleos redondos. Os tumores nessa categoria incluem neuroblastoma, linfoma, rabdomiossarcoma, sarcoma de Ewing (tumor neuroectodérmico periférico) e alguns casos de tumor de Wilms. Manifestações distintas suficientes normalmente estão presentes para permitir o diagnóstico definitivo com base apenas no exame histológico, porém, quando necessário, achados clínicos e radiográficos, combinados a estudos de apoio (p. ex., análise cromossômica, colorações com imunoperoxidase, microscopia eletrônica) são usados. Três tumores comuns — neuroblastoma, retinoblastoma e tumor de Wilms — são descritos aqui para realçar as diferenças entre tumores pediátricos e tumores em adultos.

Neuroblastoma

O termo *neuroblástico* inclui tumores dos gânglios simpáticos e da medula suprarrenal derivados de células da crista neural primordiais que povoam esses locais; o neuroblastoma é o membro mais importante dessa família. Trata-se da segunda malignidade mais comum da infância depois dos tumores cerebrais,

responsável por 7-10% de todas as neoplasias pediátricas e até 50% das malignidades diagnosticadas em lactentes. Os neuroblastomas demonstram diversos aspectos singulares em sua história natural, incluindo *regressão espontânea* e *maturação espontânea ou induzida pela terapia*. A maioria ocorre esporadicamente, mas 1-2% são familiares, com transmissão autossômica dominante e, nesses casos, a neoplasia pode envolver ambas as suprarrenais ou múltiplos sítios autônomos primários. Mutações em linhagens germinativas no gene da quinase do linfoma anaplásico (*ALK*) foram identificadas recentemente como a causa principal de predisposição familiar ao neuroblastoma. Mutações somáticas em *ALK* de ganho de função são observadas em uma subsérie de neuroblastomas esporádicos. É previsto que tumores portadores de mutações *ALK* no contexto da linhagem germinativa ou somática sejam receptivos ao tratamento com agentes que visam à atividade dessa quinase.

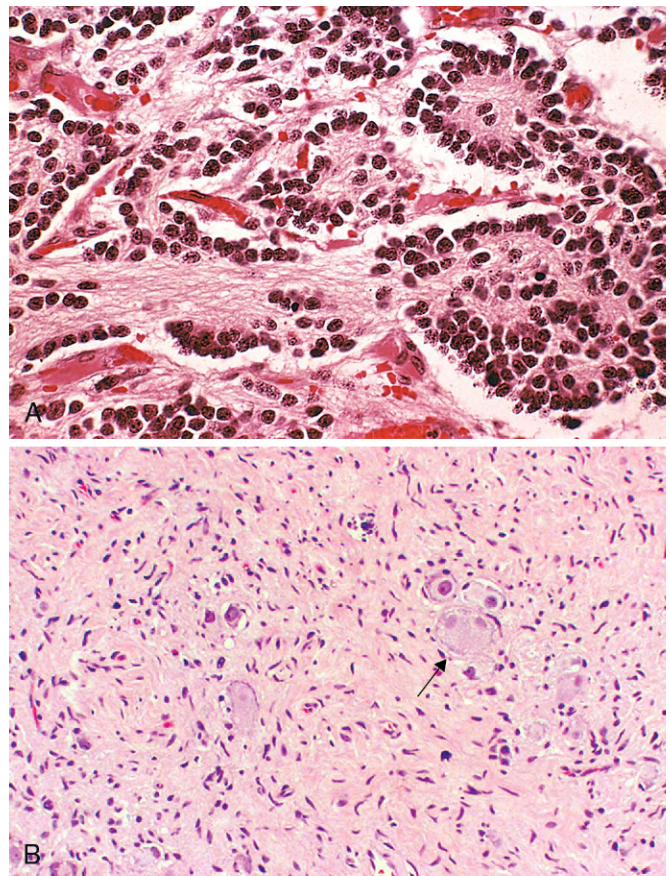


Figura 6-33 A, Neuroblastoma. Esse tumor é composto de pequenas células integradas em uma matriz finamente fibrilar (neurópilo). Uma pseudorroseta de Homer-Wright (células tumorais dispostas concentricamente ao redor da parte central do neutrópilo) é vista no canto superior direito. **B**, Ganglioneuromas, que surgem da maturação espontânea de neuroblastomas, são caracterizados por agrupamentos de células com núcleos vesiculares e citoplasma eosinofílico abundante (*seta*), representando células ganglionares neoplásicas. Células de Schwann fusiformes estão presentes no estroma de fundo.

MORFOLOGIA

Na infância, cerca de 40% dos neuroblastomas surgem na **medula suprarrenal**. O restante ocorre em outras partes na cadeia simpática, sendo que as localizações mais comuns são a região paravertebral do abdome (25%) e o mediastino posterior (15%). Em termos macroscópicos, os neuroblastomas vão desde nódulos minúsculos (as lesões *in situ*) até massas grandes pesando mais de 1 kg. Os neuroblastomas *in situ* são descritos com frequência 40 vezes maior do que tumores visíveis. A grande preponderância dessas lesões silentes regride espontaneamente, deixando apenas um foco de fibrose ou calcificação no adulto. Alguns neuroblastomas são fortemente demarcados com pseudocápsula fibrosa, mas outros são bem mais infiltrativos e invadem estruturas adjacentes, incluindo os rins, a veia renal e a veia cava, chegando a envelopar a aorta. No corte transversal, eles são compostos de tecido mole, acinzentado, semelhante ao tecido cerebral. Tumores grandes têm áreas de necrose, amolecimento cístico e hemorragia.

Em termos histológicos, os neuroblastomas clássicos são compostos de pequenas células de aparência primitiva com núcleos escuros, citoplasma escasso e margens celulares mal definidas em camadas sólidas (Fig. 6-33, A). Atividade mitótica, degradação nuclear (cariorrexe) e pleomorfismo podem ser proeminentes. O fundo com frequência demonstra material fibrilar ligeiramente eosinofílico (neurópilo) que corresponde a processos neuríticos dos neuroblastos primitivos. É possível encontrar tipicamente **pseudorrosetas de Homer-Wright** nas quais as células tumorais se dispõem concentricamente próximas a um espaço central cheio de neurópilo (a ausência de um lúmen central verdadeiro garante a denominação de "pseudo"). Outros aspectos úteis incluem a detecção imuno-histoquímica de **enolase neurônio-específica** e a demonstração em estudos ultraestruturais de pequenos grânulos secretores citoplasmáticos contendo catecolamina cercados por uma membrana.

Algumas neoplasias mostram sinais de **maturação**, espontânea ou induzida pela terapia. Células maiores com citoplasma mais abundante, núcleos vesiculares grandes e nucléolo proeminente, representando **células ganglionares** em diversos estágios de maturação, podem ser encontradas nos tumores misturadas a neuroblastos primitivos (**ganglioneuroblastoma**). Lesões bem diferenciadas contêm muito mais células grandes semelhantes a células ganglionares maduras na ausência de neuroblastos residuais; essas neoplasias merecem a designação de **ganglioneuroma** (Fig. 6-33, B). A maturação dos neuroblastos em células ganglionares geralmente é acompanhada pelo surgimento de células de Schwann. Na verdade, a presença de um "estroma schwanniano" composto de fascículos organizados de processos neuríticos, **células de Schwann** maduras e fibroblastos é um pré-requisito histológico para a designação de ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma; as células ganglionares por si sós e nessas lesões não preenchem os critérios de maturação.

Curso Clínico e Prognóstico

Muitos fatores influenciam o prognóstico, porém os mais importantes são o estágio do tumor e a idade do paciente:

- O estadiamento dos neuroblastomas (Tabela 6-11) assume grande importância para estabelecer um prognóstico. Deve-se dar atenção especial ao estágio 4S (S significa especial, do inglês *special*) porque a perspectiva para esses pacientes é excelente, a despeito da disseminação da doença. Conforme observado na Tabela 6-11, o tumor primário seria

Tabela 6-11 Estadiamento de Neuroblastomas

Estágio 1	Tumor localizado com ressecção completa, com ou sem doença microcópica residual; linfonodos não aderentes ipsilaterais representativos negativos para o tumor (os linfonodos aderentes ao tumor primário podem ser positivos para o tumor)
Estágio 2A	Tumor localizado com ressecção macroscópica incompleta; linfonodos representativos não aderentes ipsilaterais negativos para o tumor microscopicamente
Estágio 2B	Tumor localizado com ou sem ressecção macroscópica completa; linfonodos não aderentes ipsilaterais positivos para o tumor; linfonodos contralaterais aumentados, negativos para o tumor microscopicamente
Estágio 3	Tumor unilateral não ressecável infiltrando-se através da linha média com ou sem envolvimento de linfonodos regionais; ou tumor unilateral localizado com envolvimento de linfonodos regionais contralaterais
Estágio 4	Qualquer tumor primário com disseminação para linfonodos distantes, ossos, medula óssea, fígado, pele e/ou outros órgãos (exceto *conforme definido para o estágio 4S*)
Estágio 4S*	Tumor primário localizado (conforme definido para os estágios 1, 2A ou 2B) com disseminação limitada a pele, fígado e/ou medula óssea (<10% das células nucleadas são constituídas por células neoplásicas; >10% de envolvimento da medula óssea é considerado como estágio 4); *estágio 4S limitado a lactentes com menos de 1 ano de idade.*

*S, especial.
Adaptada de Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al.: Revisions of the international neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 11:1466, 1993.

classificado como de estágio 1 ou 2 exceto pela presença de metástases, que se limitam ao fígado, à pele e à medula óssea, sem envolvimento ósseo. Lactentes com tumores 4S têm prognóstico excelente com terapia mínima, e não é incomum que tumores primários ou metastáticos sofram regressão espontânea. A base biológica desse comportamento favorável não é clara.

- *A idade é outro determinante importante do desfecho*, e a perspectiva para crianças com menos de 18 meses de idade é bem mais favorável do que para crianças mais velhas em estágio comparável da doença. A maioria das neoplasias diagnosticadas em crianças durante os primeiros 18 meses de vida é de estágio 1 ou 2, ou estágio 4S (categoria de risco "baixo" na Tabela 6-11), enquanto neoplasias em crianças mais velhas caem nas categorias de risco "intermediário" e "alto".
- A *morfologia* é uma variável prognóstica independente em tumores neuroblásticos; evidências de estroma schwanniano e diferenciação gangliocítica são indicativas de um padrão histológico favorável.
- A *amplificação do oncogene NMYC* em neuroblastomas é um evento molecular que tem impacto profundo no prognóstico. A amplificação de *NMYC* está presente em cerca de 25-30% dos tumores primários, a maioria em doença de estágio avançado; quanto maior o número de cópias, pior o prognóstico. *A amplificação de NMYC é atualmente a anormalidade genética mais importante usada na estratificação do risco de tumores neuroblásticos e automaticamente concede ao tumor um risco "alto", independentemente do estágio ou da idade.*
- A deleção do braço curto distal do cromossomo 1, o ganho do braço longo distal do cromossomo 17 e a superexpressão de telomerase são fatores prognósticos adversos, enquanto a expressão de TrkA, um receptor de alta afinidade para o fator do crescimento do nervo, que é indicativo de diferenciação em direção à linhagem ganglionar simpática, está associada a prognóstico favorável.

Crianças com menos de dois anos de idade com neuroblastomas geralmente apresentam-se com abdome protuberante decorrente de uma massa abdominal, febre e perda ponderal. Nas crianças mais velhas, os neuroblastomas podem permanecer despercebidos até que metástases causem hepatomegalia, ascite e dor óssea. Os neuroblastomas podem sofrer metástase amplamente por meio dos sistemas hematógeno e linfático, particularmente para fígado, pulmões, ossos e medula óssea. Em recém-nascidos, os neuroblastomas disseminados podem manifestar-se com múltiplas metástases cutâneas associadas a uma coloração azul-escura na pele (recebendo o lastimável apelido de "bebê bolinho de mirtilo"). Conforme já mencionado, muitas variáveis podem influenciar o prognóstico dos neuroblastomas, porém, como regra prática, o estágio e a idade são determinantes fundamentais. Tumores em todos os estágios diagnosticados nos primeiros 18 meses de vida, bem como tumores de estágio menor em crianças mais velhas, têm prognóstico favorável, enquanto tumores de estágio maior diagnosticados em crianças com menos de 18 meses de idade têm o pior desfecho. Cerca de 90% dos neuroblastomas, independentemente da localização, produzem catecolaminas (semelhantes às catecolaminas associadas a feocromocitomas), o que constitui um aspecto diagnóstico importante (isto é, níveis sanguíneos de catecolaminas elevados e níveis urinários elevados de metabólitos de catecolaminas, como ácido vanilimandélico [VMA] e ácido homovanílico [HVA]. Apesar da elaboração das catecolaminas, a hipertensão é muito menos frequente nessas neoplasias do que em feocromocitomas (Capítulo 19).

RESUMO

Neuroblastoma

- Neuroblastomas e tumores relacionados surgem de células derivadas da crista neural nos gânglios simpáticos e na medula suprarrenal.
- Os neuroblastomas são indiferenciados, enquanto ganglioneuroblastomas e ganglioneuromas demonstram evidências de diferenciação (estroma schwanniano e células ganglionares). As pseudorrosetas de Homer-Wright são características dos neuroblastomas.
- A idade, o estágio e a amplificação de *NMYC* são as características prognósticas mais importantes; crianças com menos de 18 meses de idade geralmente têm prognóstico melhor do que crianças mais velhas, enquanto crianças com tumores de estágio maior ou amplificação de *NMYC* têm prognóstico mais desfavorável.
- Os neuroblastomas secretam catecolaminas, cujos metabólitos (VMA/HVA) podem ser usados para a triagem de pacientes.

Retinoblastoma

O retinoblastoma é a malignidade intraocular primária mais comum da infância. A genética molecular do retinoblastoma foi discutida anteriormente (Capítulo 5). Aproximadamente

40% dos tumores estão associados a uma mutação de linhagem germinativa no gene *RB1* e, portanto, são hereditários. Os outros 60% desenvolvem-se esporadicamente e apresentam mutações somáticas no gene *RB1*. Apesar de o nome *retinoblastoma* talvez sugerir sua origem em uma célula retiniana primitiva capaz de diferenciar-se tanto em células gliais quanto em células neuronais, hoje está claro que a célula de origem do retinoblastoma é neuronal. Conforme observado anteriormente, em aproximadamente 40% dos casos, o retinoblastoma ocorre em pessoas que herdam uma mutação de linhagem germinativa de um alelo de *RB*. *Os casos familiares estão associados ao desenvolvimento de múltiplos tumores bilaterais*, embora possam ser unifocais e unilaterais. Todos os tumores não hereditários esporádicos são unilaterais e unifocais. Pacientes com retinoblastoma familiar também correm risco maior de desenvolver osteossarcoma e outros tumores de tecidos moles.

MORFOLOGIA

Os retinoblastomas tendem a ser massas nodulares, geralmente na retina posterior, frequentemente com semeaduras satélites (Fig. 6-34, A). Na microscopia óptica, observou-se que áreas indiferenciadas desses tumores eram compostas de pequenas células redondas com núcleos grandes hipercromáticos e citoplasma escasso, assemelhando-se a retinoblastos indiferenciados.

Estruturas diferenciadas são encontradas dentro de muitos retinoblastomas, sendo a mais característica delas as **rosetas de Flexner-Wintersteiner** (Fig. 6-34, B). Essas estruturas consistem em agrupamentos de células cuboides ou colunares curtas dispostos ao redor de um lúmen central (em contraste com as **pseudorrosetas** do neuroblastoma, que carecem de lúmen central). Os núcleos estão deslocados do lúmen, o qual, pela microscopia óptica, parece ter uma membrana limitadora semelhante à membrana limitadora externa da retina.

As células tumorais disseminam-se além do olho através do nervo óptico ou do espaço subaracnoide. Os locais mais comuns de metástases distantes são SNC, crânio, ossos distais e linfonodos.

Manifestações Clínicas

A média de idade à apresentação é de dois anos, embora o tumor possa estar presente ao nascimento. Os achados de apresentação incluem visão precária, estrabismo, coloração esbranquiçada da pupila ("reflexo de olho de gato") e dor e sensibilidade ocular. Se não tratados, esses tumores são geralmente fatais, porém, depois do tratamento precoce com enucleação, quimioterapia e radioterapia, a sobrevida é a regra. Conforme observado anteriormente, alguns tumores regridem espontaneamente, e pacientes com retinoblastoma familiar correm risco maior de desenvolver osteossarcoma e outros tumores de tecidos moles.

Tumor de Wilms

O tumor de Wilms, ou *nefroblastoma*, é o tumor renal primário mais comum em crianças. A maioria dos casos ocorre em crianças entre 2-5 anos de idade. Esse tumor ilustra vários conceitos importantes dos tumores infantis: a relação entre malformação congênita e maior risco de tumores, a semelhança histológica entre o tumor e o órgão em desenvolvimento e, por fim, o sucesso notável no tratamento dos tumores infantis. Cada um desses conceitos ficará evidente na discussão a seguir.

Três grupos de malformações congênitas estão associados a risco maior de desenvolver um tumor de Wilms. Entre os pacientes com a *síndrome de WAGR* (isto é, tumor de Wilms, aniridia, anormalidades genitais e retardo mental), aproximadamente um em três desenvolverá esse tumor. Um outro grupo de pacientes, aqueles com a chamada *síndrome de Denys-Drash* (SDD), também corre risco extremamente alto (aproximadamente 90%) de desenvolver tumor de Wilms. Essa síndrome é caracterizada por disgenesia gonadal e anormalidades renais. Essas duas condições estão associadas a anormalidade no gene do tumor de Wilms 1 (*WT1*), localizado em 11p13. Entretanto, a natureza da aberração genética é diferente. Pacientes com a síndrome de WAGR demonstram perda de material genético (isto é, deleções) de *WT1*, e pessoas com SDD são portadoras de mutação de inativação dominante negativa em uma região crítica do gen (uma mutação dominante negativa interfere na função do alelo selvagem restante). O gene *WT1* é crítico ao desenvolvimento renal e gonadal normal; portanto, não é surpresa que a inativação constitucional de uma cópia desse gene resulte em anormalidades geniturinárias

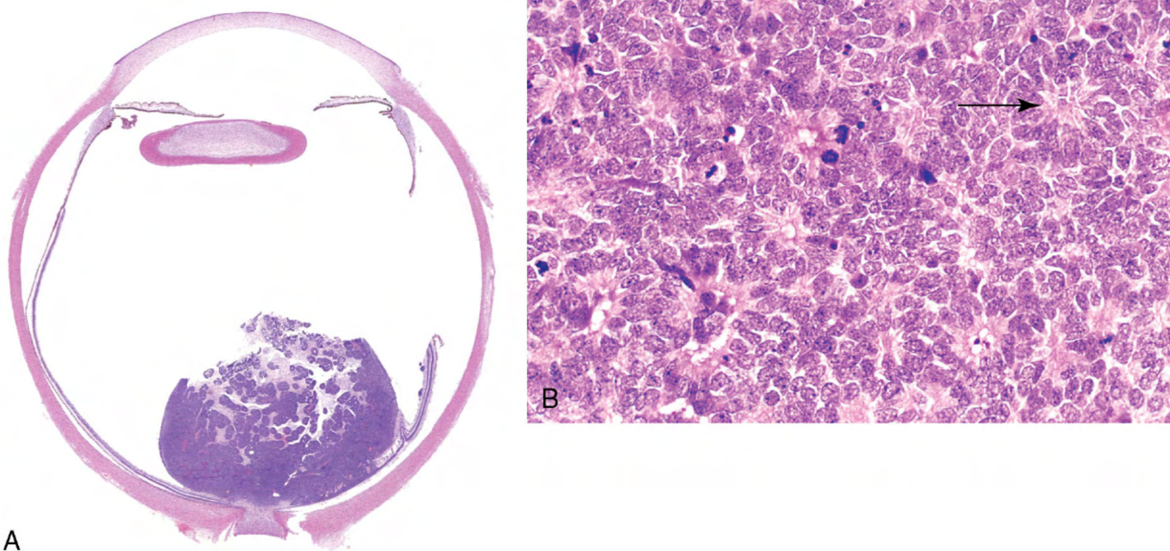


Figura 6-34 Retinoblastoma. **A**, Tumor pouco coeso na retina é visto adjacente ao nervo óptico. **B**, Visão em grande aumento mostrando rosetas de Flexner-Wintersteiner (*setas*) e numerosas figuras mitóticas.

nos seres humanos. Um terceiro grupo de pacientes, aqueles com a *síndrome de Beckwith-Wiedemann* (SBW), também corre risco maior de desenvolver tumor de Wilms. Esses pacientes exibem aumento de órgãos corporais individuais (p. ex., língua, rins ou fígado) ou de segmentos inteiros do corpo (hemi-hipertrofia); o aumento das células corticais suprarrenais (citomegalia suprarrenal) é uma manifestação microscópica característica. *A SBW é um exemplo de distúrbio de* imprinting *genômico* (ver anteriormente). O lócus genético acometido nesses pacientes encontra-se na banda p15.5 do cromossomo 11 distal ao lócus de *WT1*. Embora esse lócus seja denominado "WT2" devido ao segundo lócus de tumor de Wilms, o gene envolvido não foi identificado. Essa região contém pelo menos 10 genes que, normalmente, são expressados a partir de apenas *um* dos dois alelos parentais, com silenciamento transcricional do outro homólogo parental por *metilação da região promotora*, localizada a montante do local inicial da transcrição. De todos os genes "WT2" candidatos, anormalidades de *imprinting* do fator de crescimento semelhante à insulina 2 (*IGF2*) têm a relação mais forte com a predisposição ao tumor em pessoas com SBW. O *IGF2* normalmente é expressado apenas a partir do *alelo paterno*, enquanto o alelo materno é impresso (isto é, silenciado) por metilação. Em alguns tumores de Wilms, *a perda de imprinting* (isto é, reexpressão de *IGF2* pelo alelo materno) pode ser demonstrada, levando à superexpressão da proteína IGF2, que se acredita resultar tanto no aumento do órgão quanto na tumorigênese. Assim, essas associações sugerem que, em alguns casos, malformações congênitas e tumores representam manifestações relacionadas de lesões genéticas que afetam um único gene ou genes estreitamente ligados. Além de tumores de Wilms, pacientes com SBW também correm mais risco de desenvolver hepatoblastoma, tumores adrenocorticais, rabdomiossarcomas e tumores pancreáticos. Recentemente, mutações de ganho de função no gene codificador da β-catenina (Capítulo 5) foram demonstradas em aproximadamente 10% dos tumores de Wilms esporádicos.

MORFOLOGIA

Ao exame macroscópico, o tumor de Wilms é tipicamente uma massa grande, solitária e de margens bem circunscritas, embora 10% sejam bilaterais ou multicêntricos no momento do diagnóstico. Aos cortes, o tumor é mole, homogêneo e de coloração bege a cinza, com focos ocasionais de hemorragia, degeneração cística e necrose (Fig. 6-35).

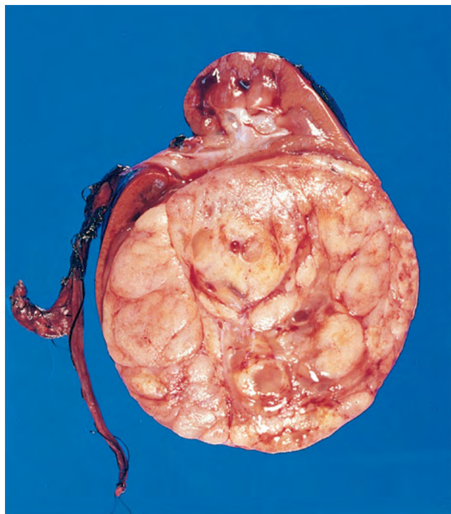


Figura 6-35 Tumor de Wilms no polo inferior do rim com a cor característica bege a cinza e margens bem circunscritas.

Ao exame microscópico, os tumores de Wilms são caracterizados por tentativas identificáveis de recapitular estágios diferentes de nefrogênese. A clássica **combinação trifásica** dos tipos de células blastemais, estromais e epiteliais é observada na maioria das lesões, embora a porcentagem de cada componente seja variável (Fig. 6-36). Folhetos de pequenas células azuis, com poucos aspectos distintos, caracterizam o componente blastemal. A "diferenciação" epitelial geralmente toma a forma de **túbulos ou glomérulos abortivos**. As células estromais em geral são de natureza fibrocítica ou mixoide, embora a "diferenciação" musculoesquelética não seja incomum. Raramente outros elementos heterólogos são identificados, incluindo epitélio escamoso ou mucinoso, músculo liso, tecido adiposo, cartilagem e tecido osteoide e neurogênico. Aproximadamente 5% dos tumores contêm focos de **anaplasia** (células com grandes núcleos hipercromáticos e pleomórficos e mitoses anormais) (Fig. 6-36, B). A presença de anaplasia correlaciona-se com a presença de mutações adquiridas em *TP53* e o surgimento de resistência à quimioterapia. O padrão de distribuição das células anaplásicas dentro do tumor primário (focal *versus* difuso) tem implicações importantes para o prognóstico (ver posteriormente).

Restos nefrogênicos são lesões precursoras hipotéticas dos tumores de Wilms e, às vezes, estão presentes no parênquima renal adjacente ao tumor. Os restos nefrogênicos têm um espectro de aparências histológicas, desde massas expansíveis que se assemelham a tumores de Wilms (restos hiperplásicos) até restos escleróticos consistindo predominantemente em tecido fibroso com ocasionais túbulos imaturos ou glomérulos misturados. É importante documentar a presença de restos nefrogênicos na amostra ressecada, já que esses pacientes têm risco maior de desenvolver tumores de Wilms no rim **contralateral**.

Evolução Clínica

As queixas dos pacientes em geral são referentes ao tamanho enorme do tumor. É comum haver uma massa abdominal facilmente palpável, que pode se estender através da linha média e na direção da pelve. Menos frequentemente, o paciente apresenta-se com febre e dor abdominal, com hematúria e, ocasionalmente, obstrução intestinal em virtude da pressão do tumor. O prognóstico para o tumor de Wilms em geral é muito bom, e resultados excelentes são obtidos com uma combinação de nefrectomia e quimioterapia. A anaplasia prenuncia um prognóstico adverso, mas análises cuidadosas feitas pelo National Wilms' Tumor Study Group nos Estados Unidos mostram que desde que a anaplasia seja *focal* e confinada ao interior da amostra extirpada pela nefrectomia, o desfecho não é diferente daquele para tumores sem evidência de anaplasia. Por outro lado, tumores de Wilms com *anaplasia difusa*, especialmente os que exibem disseminação extrarrenal, têm desfecho menos favorável, ressaltando a necessidade de identificar corretamente esse padrão histológico.

RESUMO

Tumor de Wilms

- O tumor de Wilms é a neoplasia renal mais comum da infância.
- Pacientes portadores de três síndromes correm risco maior de desenvolver tumores de Wilms: síndrome de

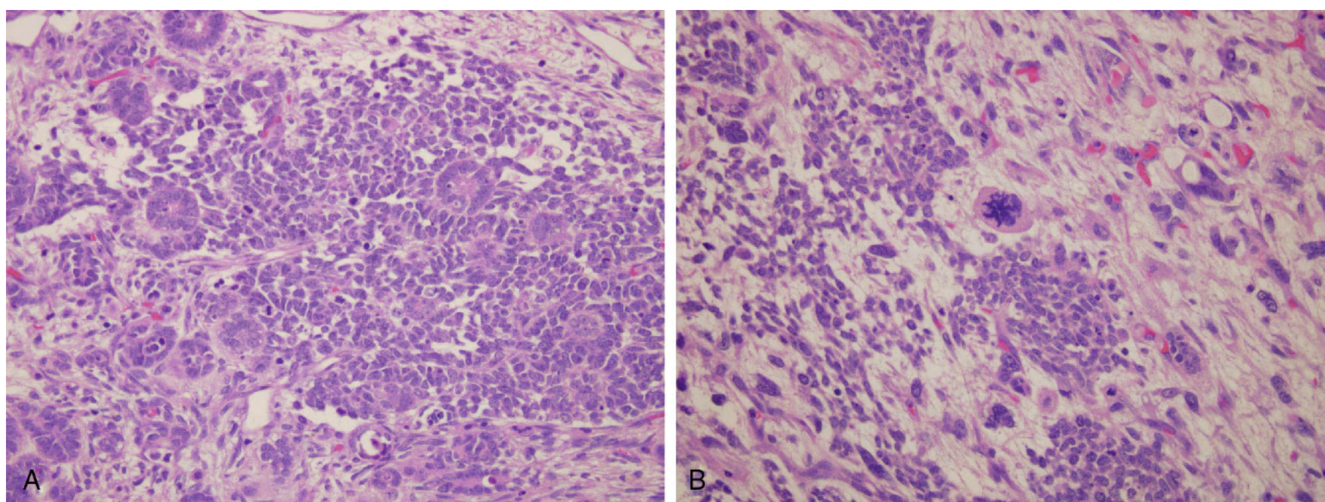


Figura 6-36 **A,** Tumor de Wilms com células azuis bem compactadas, compatíveis com o componente blastemal, e túbulos primitivos entremeados, representando o componente epitelial. Embora seja possível ver múltiplas figuras mitóticas, nenhuma é atípica nesse campo. **B**, Anaplasia focal presente em outras áreas dentro desse tumor de Wilms, caracterizada por células com núcleos pleomórficos hipercromáticos e mitoses anormais.

Denys-Drash, Beckwith-Wiedemann e tumor de Wilms, aniridia, anormalidades genitais e retardo mental.
- Síndrome de tumor de Wilms, aniridia, anormalidades genitais, retardo mental e síndrome de Denys-Drash estão associadas à inativação de *WT1*, enquanto a síndrome de Beckwith-Wiedemann surge a partir de anormalidades de *imprinting* no lócus *WT2*, principalmente envolvendo o gene *IGF2*.
- Os componentes morfológicos do tumor de Wilms incluem blastema (pequenas células azuis redondas) e elementos epiteliais e estromais.
- Restos nefrogênicos são lesões precursoras de tumores de Wilms.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE DISTÚRBIOS MENDELIANOS E COMPLEXOS

Nas últimas décadas, poucas disciplinas dentro da patologia testemunharam uma onda de "oferta" e "procura" comparáveis àquelas observadas para o diagnóstico molecular. Na era que antecedeu a pronta disponibilidade de ensaios de diagnóstico molecular, o diagnóstico de um distúrbio genético dependia da identificação de produtos gênicos anormais (p. ex., hemoglobina mutante ou metabólitos anormais) ou de seus efeitos clínicos, como o retardo mental (p. ex., na PKU). O campo nascente do diagnóstico molecular surgiu na última metade do século XX, com a aplicação de abordagens de baixa produção como a cariotipagem convencional para o reconhecimento de distúrbios citogenéticos (p. ex., síndrome de Down) e ensaios baseados em DNA como *Southern blot* (sondas de DNA) para o diagnóstico da doença de Huntington. Vários fatores desde então permitiram a rápida expansão do diagnóstico molecular da esfera esotérica para a presença quase generalizada, tanto nos laboratórios de patologia acadêmicos como comerciais (com as estimativas atuais para o "mercado mundial" chegando a dezenas de bilhões de dólares). Esses fatores incluem (1) o sequenciamento do genoma humano e o depósito desses dados em bancos de dados disponíveis ao público; (2) a disponibilidade de inúmeros *kits* de "prateleira" de reação em cadeia da polimerase (PCR) individualizados para a identificação de distúrbios genéticos específicos; (3) a disponibilidade de microarranjos de alta resolução ("*gene chips*") que conseguem interrogar tanto o DNA quanto o RNA em uma escala genômica ampla usando uma única plataforma; e, finalmente, (4) o surgimento de tecnologias de sequenciamento de última geração automatizadas e de capacidade extremamente alta ("NextGen"). Esses dois últimos avanços foram especialmente úteis no contexto da nova pesquisa para esclarecer a base genética de distúrbios mendelianos e complexos. Embora uma discussão detalhada do diagnóstico molecular fuja ao escopo deste livro, algumas das abordagens mais conhecidas são ressaltadas nos próximos parágrafos. Uma advertência importante nessa conjuntura é que, independentemente da técnica empregada, a aberração genética que está sendo pesquisada pode ser de linha germinativa (isto é, presente em toda e qualquer célula da pessoa afetada, como a mutação em *CFTR* em um paciente com FC) ou somática (isto é, restrita a tipos de tecidos ou lesões específicos, como na amplificação de *NMYC* nas células do neuroblastoma). Essa consideração determinará a natureza da amostra (p. ex., linfócitos do sangue periférico [LSPs], saliva, tecido de tumor) usada para o ensaio.

Diagnóstico Molecular de Anormalidades do Número de Cópias

Conforme já discutido neste capítulo, várias doenças podem ocorrer em consequência de anormalidades do número de cópias, seja no nível do cromossomo inteiro (trissomia), seja em segmentos cromossômicos (síndrome de deleção 22q11) ou em deleções *intragênicas* submicroscópicas (síndrome de WAGR). A análise do cariótipo do cromossomo por meio de banda G continua a ser a abordagem clássica para identificar mudanças em nível cromossômico; entretanto, como era de se esperar, a resolução dessa técnica é muito baixa. Para identificar alterações subcromossômicas, tanto a análise específica de regiões cromossômicas por FISH como as abordagens genômicas globais, como a hibridização genômica comparativa (HGC), tornaram-se populares.

Hibridização Fluorescente in Situ *(FISH)*

A FISH utiliza sondas de DNA que reconhecem sequências específicas de regiões cromossômicas acima de 100 kilobases de tamanho, o que define o limite de resolução com essa técnica para identificar mudanças cromossômicas. Essas sondas são marcadas com corantes fluorescentes e aplicadas na metáfase ou nos núcleos da intérfase. A sonda liga-se à sua sequência complementar no cromossomo e, assim, marca a região cromossômica específica que então pode ser visualizada com microscopia fluorescente. A capacidade da FISH para contornar a necessidade de dividir as células é de valor inestimável quando é preciso fazer um diagnóstico rápido (p. ex., em lactente criticamente enfermo com suspeita de ter um distúrbio genético subjacente). Essa análise pode ser feita em amostras pré-natais (p. ex., células obtidas por amniocentese, biópsia de vilosidades coriônicas ou sangue do cordão umbilical), linfócitos do sangue periférico e até mesmo cortes de tecidos ocultos. A FISH tem sido usada para detectar anormalidades numéricas de cromossomos (aneuploidia) (Fig. 6-37, A), para demonstrar microdeleções sutis (Fig. 6-37, B) ou translocações complexas não detectáveis pela cariotipagem de rotina, para análise de amplificação do gene (p. ex., amplificação de *NMYC* em neuroblastomas) e para mapear genes recém-isolados de interesse em seus *loci* cromossômicos.

Hibridização Genômica Comparativa

Fica claro, a partir da discussão precedente, que a FISH requer o conhecimento prévio de uma ou algumas regiões cromossômicas específicas suspeitas de estarem alteradas na amostra do teste. Entretanto, anormalidades cromossômicas também podem ser detectadas sem o conhecimento prévio de quais possam ser essas aberrações, usando uma estratégia global conhecida como HGC baseada em arranjos. Na HGC, o DNA a ser testado e um DNA de referência (normal) são marcados com dois corantes fluorescentes diferentes (mais comumente Cy5 e Cy3, que fluorescem em vermelho e verde, respectivamente). As amostras marcadas diferencialmente são então hibridizadas a um arranjo de segmentos do DNA genômico "manchado" em uma matriz sólida, geralmente uma lâmina de vidro (Fig. 6-38, A). Esses segmentos de DNA são representações do genoma humano a intervalos regulamente espaçados e cobrem todos os 22 autossomos e os cromossomos sexuais (Fig. 6-38, A). Amplificações e deleções na amostra do teste produzem aumento ou diminuição no sinal com relação ao DNA normal que podem ser detectados até uma resolução de 10 kilobases (kb) (Fig. 6-38, B). Gerações mais recentes de microarranjos usando polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) (ver mais adiante) proporcionam uma resolução ainda maior (com mais de um milhão de SNPs a partir do genoma humano em um único microrranjo!) e estão sendo usadas atualmente para descobrir anormalidades de números de cópias em diversas doenças, desde o câncer até o autismo.

Detecção Direta de Mutações no DNA por Análise da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A análise da PCR, que envolve a amplificação exponencial do DNA, é hoje amplamente usada no diagnóstico molecular. Se o RNA é usado como substrato, ele é primeiro transcrito reversamente para se obter cDNA e, então, amplificado por PCR. Esse método envolvendo transcriptase reversa (TR) é frequentemente abreviado como TR-PCR. Um pré-requisito para a detecção direta é que a sequência do gene normal deve ser conhecida. Para detectar o gene mutante, dois *primers* que se ligam aos terminais 3′ e 5′ da sequência normal são atribuídos. Ao utilizar polimerases de DNA apropriadas e ciclagem térmica, o DNA-alvo é bastante amplificado, produzindo milhões de cópias da sequência de DNA entre os dois locais *primer*. A identificação de uma sequência anormal pode então ser feita de diversas maneiras:

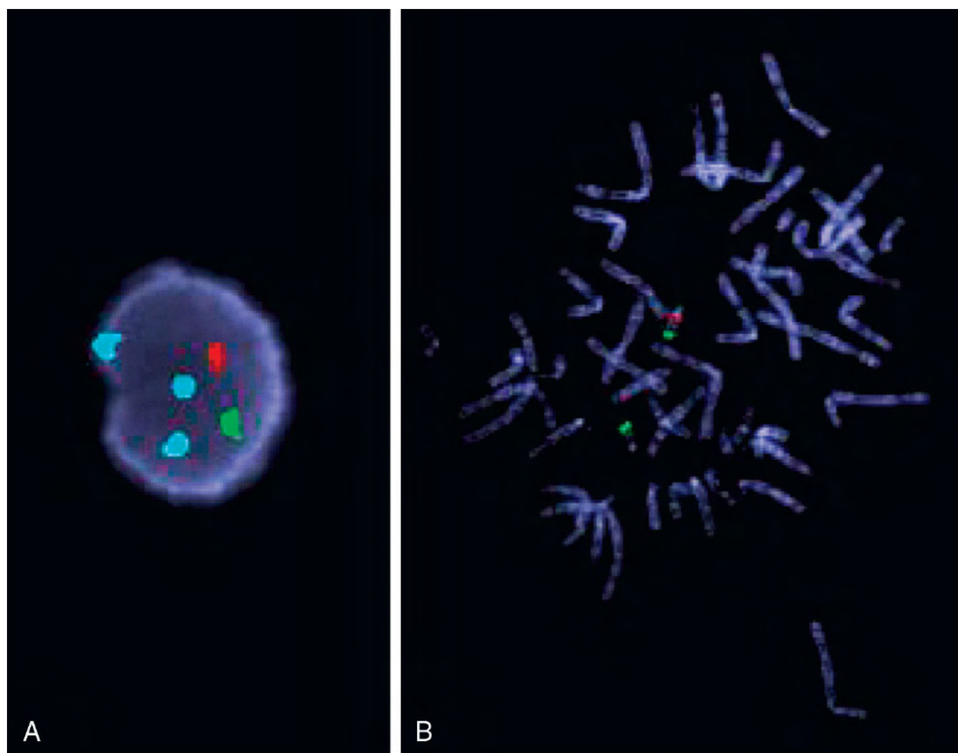


Figura 6-37 Hibridização fluorescente *in situ* (FISH). **A**, Núcleo interfásico de um paciente do gênero masculino com suspeita de trissomia 18. Três sondas fluorescentes diferentes foram usadas em um "coquetel FISH"; a sonda verde hibridiza para o centrômero do cromossomo X (uma cópia), a sonda vermelha para o centrômero do cromossomo Y (uma cópia), e a sonda azul-piscina para o centrômero do cromossomo 18 (três cópias). **B**, Dispersão de metáfase na qual duas sondas fluorescentes foram usadas, uma hibridizando para a região cromossômica 22q13 (*verde*) e a outra hibridizando para a região cromossômica 22q11.2 (*vermelha*). Há dois sinais de 22q13. Um dos dois cromossomos não cora com a sonda para 22q11.2, indicando microdeleção nessa região. Essa anormalidade pode dar origem à síndrome de deleção 22q11.2 (síndrome de DiGeorge). *(Cortesia da Dra. Nancy R. Schneider e Jeff Doolittle, Cytogenetics Laboratory, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.)*

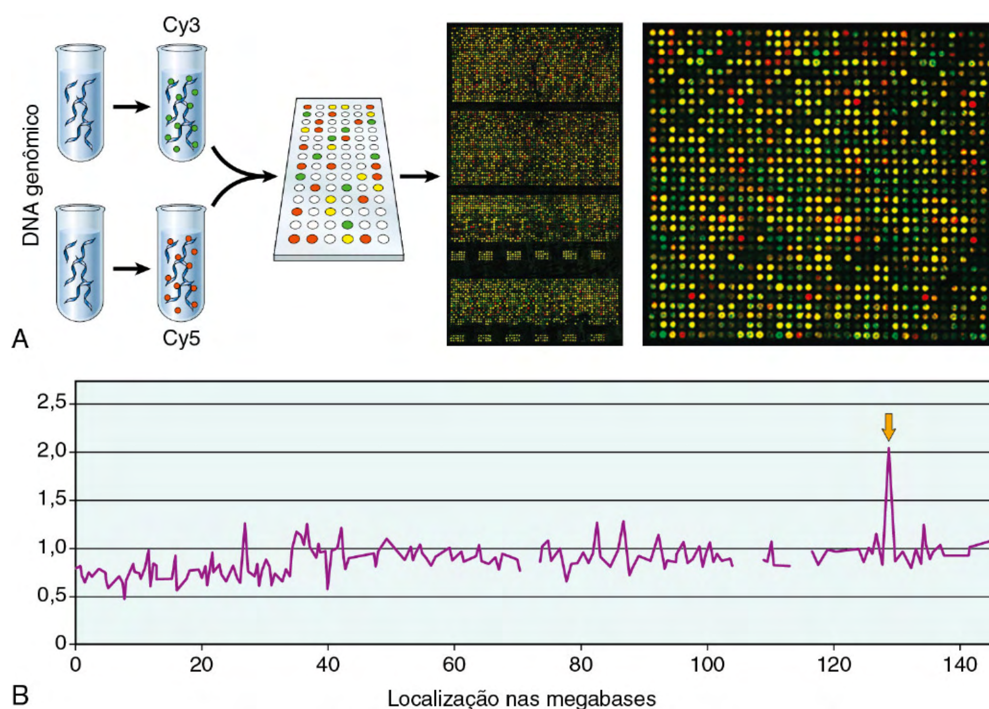


Figura 6-38 A hibridização genômica comparativa (HGC) baseada em arranjos é feita por hibridização de DNA de teste marcado fluorescentemente e DNA de controle em uma lâmina que contém milhares de sondas correspondendo a regiões cromossômicas definidas por todo o genoma humano. A resolução com tecnologia de HGC por arranjos mais atual disponível é da ordem de aproximadamente 10 kb. **A**, Visão em grande aumento do arranjo demonstrando aberrações do número de cópias na amostra de teste marcada com Cy5 (*vermelho*), incluindo regiões de amplificação (pontos com excesso de *sinal vermelho*) e deleções (pontos com excesso de *sinal verde*); os pontos *amarelos* correspondem a regiões de número de cópias normal (diploides). **B**, Os sinais de hibridização são digitalizados, resultando em um cariótipo virtual do genoma da amostra de "teste". No exemplo ilustrado, a HGC baseada em arranjo de uma linha de células cancerosas identifica uma amplificação no braço longo distal do cromossomo 8, que corresponde ao número de cópias maior do oncogene *MYC*.

(A, De Snijders AM. Nowak N, Segraves R, et al.: Assembly of microarrays for genome-wide measurement of DNA copy number. Nat Genet 29:263,2001; Web Figure A Copyright, 2001. Reimpressa com permissão de Macmillan Publishers, Ltd.)

- O DNA pode ser sequenciado para se obter uma leitura da ordem dos nucleotídeos e, por comparação com uma sequência (tipo selvagem) normal, é possível identificar mutações. Grande parte dos instrumentos de sequenciamento de DNA é automatizada e usa uma versão baseada em corante fluorescente de uma tecnologia de sequenciamento que recebeu originalmente o nome de seu inventor, Frederick Sanger. Mais recentemente, *chips* de genes (*gene chips*, microarranjos) também se tornaram amplamente disponíveis e podem ser usados para sequenciar genes ou porções de genes. Sequências curtas de DNA (oligonucleotídeos) complementares à sequência do tipo selvagem e às mutações conhecidas são "assentadas" adjacentes umas às outras no *chip* do gene, e a amostra de DNA a ser testada é hibridizada no arranjo (Fig. 6-39). Antes da hibridização, a amostra é marcada com corantes fluorescentes. A hibridização (e, consequentemente, o sinal fluorescente emitido) será mais forte no oligonucleotídeo complementar à sequência do tipo selvagem se nenhuma mutação estiver presente, enquanto a presença de uma mutação fará com que a hibridização ocorra no oligonucleotídeo mutante complementar. Os algoritmos computadorizados podem, então, rapidamente "decodificar" a sequência de DNA para centenas de milhares de pares de bases de sequência a partir do padrão de hibridização fluorescente no *chip*, identificando potenciais mutações.
- Outra abordagem para a identificação de mutações em uma posição de nucleotídeo específica (p. ex., uma mutação do códon 12 no oncogene *KRAS* que converte glicina [GGT] em ácido aspártico [GAT]) seria adicionar nucleotídeos C e T marcados fluorescentemente à mistura da PCR, que são complementares, seja para a sequência de tipo selvagem (G), seja para a do mutante (A), respectivamente. À medida que esses dois nucleotídeos são marcados com fluoróforos diferentes, a fluorescência emitida pelo produto da PCR resultante pode ser de uma ou outra cor, dependendo de um C ou um T incorporar-se no processo de extensão do *primer* (Fig. 6-40). A vantagem dessa estratégia de extensão alelo-específica é que ela consegue detectar a presença de DNA mutante até mesmo em misturas heterogêneas de células normais e anormais (p. ex., amostras clínicas obtidas de pacientes com suspeita de serem portadores de malignidade). Muitas variações desse tema foram desenvolvidas e estão sendo usadas atualmente para detectar mutações em contextos laboratoriais e clínicos.
- Nesse contexto, não poderíamos deixar de mencionar tecnologias de sequenciamento de última geração ("NextGen"), assim chamadas porque o sequenciamento de Sanger mencionado anteriormente é hoje considerado de "primeira geração". A disponibilidade da tecnologia de sequenciamento NextGen tem o potencial de alterar radicalmente o diagnóstico molecular, pelo valor absoluto de dados de sequenciamento (mais de 1 giga de pares de bases ou 1.000.000.000 de pares de base de DNA por dia!) a custos relativamente baratos. O genoma humano inteiro tem pouco mais de 3 gigabases, de maneira que "o sequenciamento genômico completo" verdadeiro pode ser feito diversas vezes em uma questão de dias. Em contrapartida ao sequenciamento de Sanger, as tecnologias de

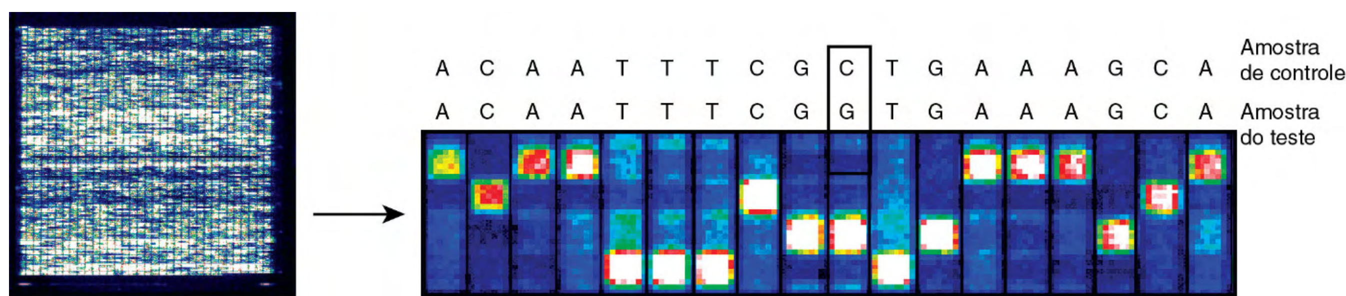


Figura 6-39 Sequenciamento de DNA baseado em microarranjo. *Quadro à esquerda*, cópia digitalizada em pequeno aumento de um "*chip* genético" que não é maior do que uma moeda de 10 centavos, mas é capaz de sequenciar milhares de pares de bases de DNA. Foram usados microarranjos de alto rendimento para sequenciar microrganismos completos (como vírus), organelas (como as mitocôndrias) e os cromossomos humanos inteiros. *Quadro à direita*, Visão de alta resolução de um *chip* genético ilustra os padrões de hibridização que correspondem a uma extensão da sequência de DNA. Um algoritmo computadorizado está tipicamente disponível e pode converter os padrões de hibridização isolados por todo o *chip* em verdadeiros dados de sequências em questão de minutos (as tecnologias de sequenciamento "convencionais" levariam dias a semanas para fazer uma análise como essa). Aqui, a sequência no alto é a sequência de controle (tipo selvagem), enquanto a inferior corresponde à sequência da amostra do teste. Conforme demonstrado, o algoritmo computadorizado identificou uma mutação C→G na amostra do teste.
(Adaptada de Maitra A, Cohen Y, Gillespie SE, et al.: The human mitochip: a high-throughput sequencing microarray for mitochondrial mutation detection. Genome Res 14:812, 2004.)

sequenciamento NextGen utilizam plataformas nas quais o sequenciamento de múltiplos fragmentos do genoma humano (DNA ou cDNA) pode ocorrer em paralelo ("sequenciamento maciçamente paralelo"), aumentando significativamente sua rapidez (Fig. 6-41). Nucleotídeos fluorescentemente marcados são incorporados de maneira complementar às fitas de DNA de referência, que são imobilizadas em uma fase sólida, com um nucleotídeo adicionado por controle a cada ciclo. Os ciclos são repetidos até que um comprimento suficiente de "leitura" seja produzido, podendo, então, ser mapeado de volta ao genoma humano usando bioinformática sofisticada. O sequenciamento profundo está

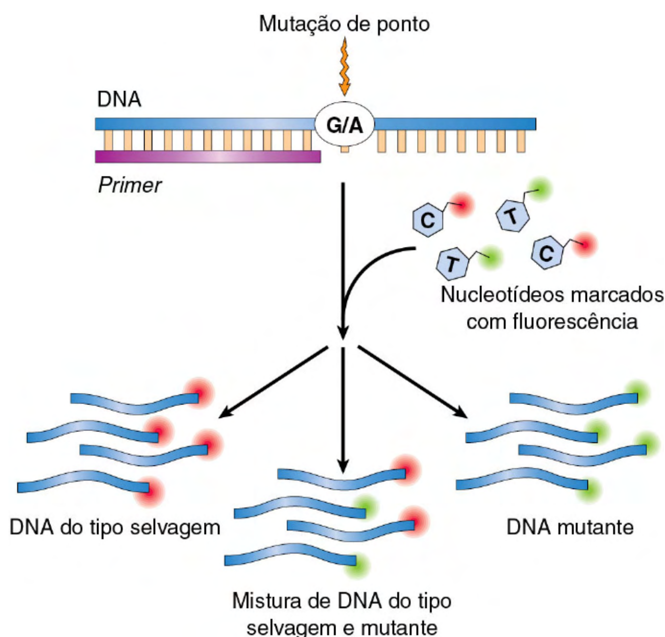


Figura 6-40 Análise da reação em cadeia da polimerase (PCR) alelo-específica para detectar mutação em uma amostra heterogênea contendo uma mistura de DNA normal e mutante. Os nucleotídeos complementares aos nucleotídeos mutantes e de tipo selvagem na posição da base pesquisada são marcados com fluoróforos diferentes de tal foma que a incorporação no produto resultante da PCR produz sinais fluorescentes de intensidade variada de acordo com a proporção entre o DNA mutante e o DNA de tipo selvagem presente.

sendo utilizado hoje para sequenciar mutações somáticas em alguns dos tipos mais importantes de tumores, enquanto o sequenciamento de linhagem germinativa começou a identificar a até agora desconhecida base genética de distúrbios mendelianos raros.

Análise de Ligação e Estudos de Associação Genômica Ampla

O diagnóstico direto de mutações é possível apenas se o gene responsável por um distúrbio genético for conhecido e sua sequência tiver sido identificada. Em várias doenças que têm base genética, incluindo alguns distúrbios comuns, o diagnóstico genético direto não é possível, seja porque o gene causador não foi identificado, seja porque a doença é multifatorial (poligênica) e nenhum gene único está envolvido. Nesses casos, dois tipos de análise podem ser feitas para a identificação isenta de gene(s) associado(s) a doenças: análise de ligação e estudos de associação genômica ampla (GWASs). Nos dois casos, marcadores substitutos no genoma, também conhecidos como *loci* marcadores, devem ser usados para localizar as regiões cromossômicas de interesse, com base na sua ligação a um ou mais genes supostamente causadores de doença. Os *loci* marcadores utilizados são variações de ocorrência natural nas sequências de DNA conhecidas como *polimorfismos*. Os polimorfismos de DNA mais comuns — SNPs — ocorrem a uma frequência de aproximadamente um nucleotídeo em cada 1.000 pares de base e são encontrados por todo o genoma (p. ex., em éxons e íntrons e em sequências reguladoras). Os SNPs servem tanto como um ponto de referência físico dentro do genoma quanto como um marcador genético cuja trasmissão pode ser seguida de pai para filho.

Dois avanços tecnológicos revolucionários permitiram a aplicação de SNPs à "caça de genes" de alto rendimento: *primeiro*, é a conclusão do chamado projeto HapMap, que proporcionou padrões de *desequilíbrio de ligação* em três grandes grupos etnicorraciais, com base no mapeamento genômico amplo de SNP. Hoje, o genoma humano inteiro pode ser dividido em blocos conhecidos como "haplótipos", que contêm números variáveis de SNPs contíguos no mesmo cromossomo que estão em desequilíbrio de ligação e, portanto, herdados em conjunto como um grupo. Consequentemente, em vez de pesquisar cada SNP no genoma humano, é possível obter informações comparáveis a respeito de DNA compartilhado simplesmente procurando

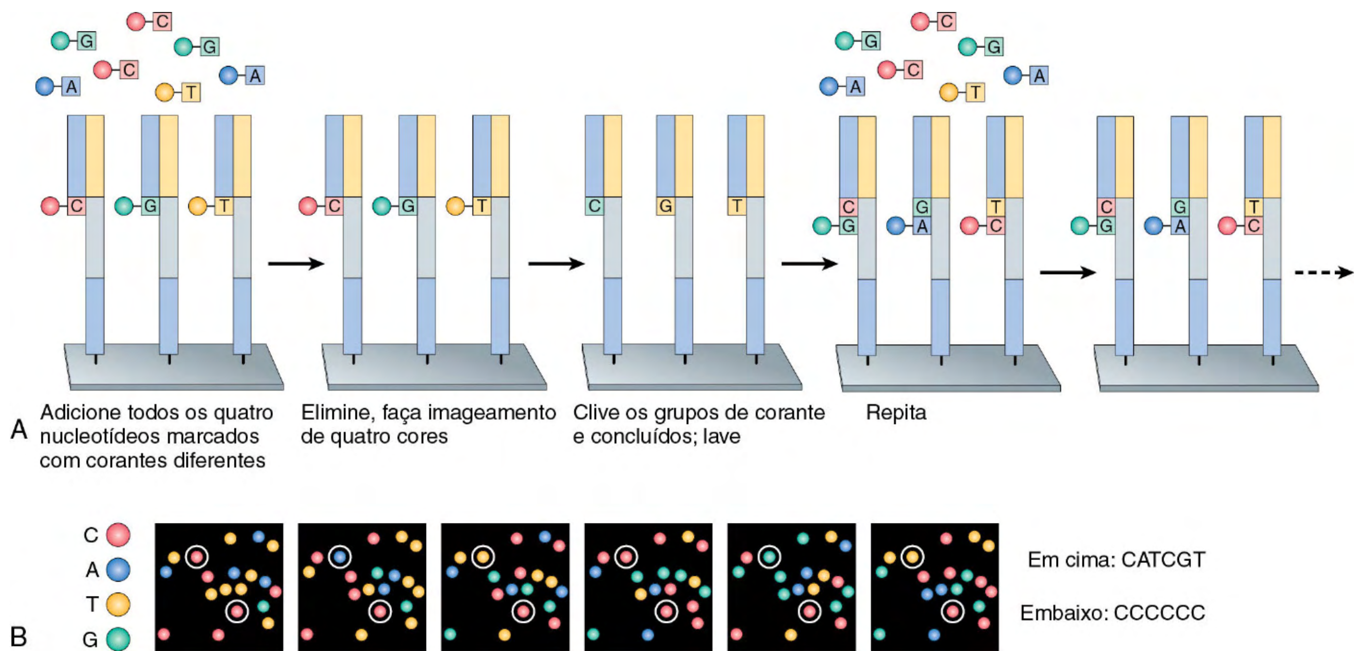


Figura 6-41 Princípios do sequenciamento de próxima geração. Existem várias abordagens disponíveis atualmente para sequenciamento de "próxima geração" (NextGen), e uma das plataformas mais comumente usadas está ilustrada aqui. **A**, Fragmentos curtos de DNA genômico ("referência") entre 100-500 pares de base de comprimento são imobilizados em uma plataforma de estado sólido como uma lâmina de vidro, usando *primers* de captura universais complementares a adaptadores previamente adicionados aos terminais dos fragmentos do modelo. A adição de nucleotídeos complementares marcados fluorescentemente, um por DNA de referência por ciclo, ocorre de maneira "maciçamente paralela", em milhões de referências imobilizadas na fase sólida ao mesmo tempo. A câmera de imageamento de quatro cores captura a fluorescência que emana de cada localização da referência (correspondendo ao nucleotídeo específico incorporado) e, em seguida, o corante fluorescente é clivado e eliminado, e o ciclo completo é repetido. **B**, Programas computadorizados potentes conseguem decifrar as imagens e produzir sequências complementares ao DNA de referência ao final de uma "corrida", e essas sequências são então mapeadas de volta à sequência genômica de controle, a fim de identificar alterações.

(Reproduzida com a permissão de Metzker M: Sequencing technologies — the next generation. Nat Rev Gent 11:31-46, 2010 © Nature Publishing Group.)

haplótipos compartilhados, usando um único SNP ou um pequeno número de SNPs que "rotulem" ou identifiquem um haplótipo específico. *Segundo*, hoje é possível genotipar simultaneamente centenas de milhares até um milhão de SNPs de uma só vez, com boa relação custo-benefício, usando tecnologia de *chip* de SNP (*SNP chip*) de alta densidade.

- A *análise de ligação* lida com a avaliação de *loci* marcadores compartilhados (isto é, SNPs) em membros da família que apresentam a doença ou o traço de interesse, com a suposição de que SNPs em desequilíbrio de ligação com o alelo da doença são transmitidos através de heredogramas. Com o tempo, torna-se possível definir um "haplótipo de doença" com base em um painel de SNPs, sendo que todos eles cossegregam com o suposto alelo da doença. Subsequentemente, a análise da ligação facilita a localização e a clonagem do alelo da doença. A análise de ligação é mais útil nos distúrbios mendelianos relacionados a um gene com efeitos profundos e alta penetrância.
- Atualmente, já está estabelecido que algumas das doenças humanas mais comuns, como hipertensão, diabetes, transtornos mentais e asma, têm base poligênica, com múltiplos *loci* genéticos contribuindo com pequenos efeitos independentes, resultando em um fenótipo da doença. As análises de ligação convencionais carecem de poder estatístico para detectar essas variantes genéticas. Nos *GWASs*, grandes coortes de pacientes com e sem doença (em vez de famílias) são examinadas através de um genoma inteiro quanto à presença de SNPs que estejam super-representados em pessoas com a doença, o que identifica regiões do genoma que contêm um ou mais genes variantes que conferem suscetibilidade à doença. A variante causal dentro da região é então provisoriamente identificada usando uma abordagem de "gene candidato", na qual genes são selecionados com base na sua associação estreita com a doença e se parece provável que sua função biológica esteja envolvida na doença sob estudo. Além das doenças poligênicas, os GWASs também levaram à identificação de *loci* genéticos que modulam traços quantitativos comuns em humanos, como estatura, massa corporal, cor do cabelo e dos olhos e densidade óssea.

Indicações para Análise Genética

Na discussão precedente, descrevemos algumas das diversas tecnologias disponíveis atualmente para o diagnóstico de doenças genéticas. Para a aplicação criteriosa desses métodos, é importante reconhecer quais pessoas necessitam de testagem genética. Em geral, a testagem genética pode ser dividida em análise pré-natal e pós-natal. Ela pode envolver citogenética convencional, FISH, diagnóstico molecular ou uma combinação dessas técnicas.

A *análise genética pré-natal* deve ser oferecida a todos os pacientes que corram risco de ter progênie citogeneticamente anormal. Ela pode ser feita em células obtidas por amniocentese, em material de biópsia de vilosidades coriônicas ou no sangue do cordão umbilical. Algumas indicações importantes são:

- Idade materna avançada (acima de 34 anos), que está associada a um risco maior de trissomias.
- Estado confirmado de portador de uma translocação recíproca balanceada, translocação robertsoniana ou inversão (nesses

casos, pode haver desequilíbrios dos gametas, e a progênie estaria em risco de sofrer distúrbios cromossômicos).

- Anormalidade cromossômica afetando um filho anterior.
- Determinação do gênero fetal quando a paciente ou o parceiro é portador confirmado de um distúrbio genético ligado ao X.

A *análise genética pós-natal* geralmente é feita em linfócitos do sangue periférico. As indicações são:

- Múltiplas anomalias congênitas.
- Retardo mental e/ou atraso no desenvolvimento inexplicado.
- Suspeita de aneuploidia (p. ex., características da síndrome de Down).
- Suspeita de desequilíbrio autossômico (p. ex., síndrome de Prader-Willi).
- Suspeita de anormalidade cromossômica sexual (p. ex., síndrome de Turner).
- Suspeita de síndrome do X frágil.
- Infertilidade (para descartar anormalidade cromossômica sexual).
- Múltiplos abortos espontâneos (para descartar progenitores como portadores de translocação balanceada; ambos os progenitores devem ser avaliados).

No contexto dessas e outras aplicações clínicas, é importante salientar que atualmente vivemos em uma era impressionante da chamada medicina genômica. Os anos futuros prenunciarão como os avanços no esclarecimento da base genética das doenças humanas afetarão o diagnóstico, a prevenção e a terapia.

BIBLIOGRAFIA

Bassell GJ, Waren ST: Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. Neuron 60:201, 2008 *[An update on the molecular pathogenesis of fragile X syndrome, particularly as it relates to the consequences of loss in* FMRP *function*.]

Bojesen A, Gravholt CH: Klinefelter syndrome in clinical practice. Nat Clin Prac Urol 4:192, 2007. *[A clinically oriented review of this entity.]*

Butler MG: Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. J Assist Reprod Genet 26:477, 2009. *[A succinct and excellent overview on the genetic bases of imprinting disorders, including the two discussed in this chapter.]*

Collaco JM, Cutting GR: Update on gene modifiers in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 14:559, 2008. *[A review from one of the world experts on cystic fibrosis on the role of genetic modifiers besides the CFTR gene that influence phenotype.]*

Croce CM: Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. Nat Rev Genet 10:704, 2009. *[A comprehensive review from the pioneer who discovered the first example of microRNA dysregulation in human cancer.]*

Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr 153:S4-S14, 2008. *[An excellent consensus statement from an expert group addressing the protean manifestations of cystic fibrosis, and genotype-phenotype correlations.]*

Feinberg AP: Epigenetics at the epicenter of modern medicine. JAMA 299:1345, 2008. *[An outstanding review from the world expert on imprinting, highlighting the role of epigenetic abnormalities in the pathogenesis of cancers and other human diseases.]*

Hartl FU, Bracher A, Hayer-Hartl M: Molecular chaperones in protein folding and proteostasis. Nature 475:324, 2011. *[An excellent review of protein misfolding and chaperone therapy.]*

Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Delattre O: Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors. Oncogene 29:1566, 2010.

Judge DP, Dietz HC: Therapy of Marfan syndrome. Annu Rev Med 59:43, 2008. *[An outstanding review authored by one of the world's foremost experts on the pathogenesis of Marfan syndrome, focused on "druggable" targets that are undergoing clinical evaluation, mainly for prevention of cardiac and aortic complications.]*

Kinney HC, Thach BT: The sudden infant death syndrome. N Engl J Med 361:795, 2009. *[A succinct review on SIDS authored by the group that described some of the key neuropathological findings and neurotransmitter abnormalities in this phenomenon.]*

Kobrynski LJ, Sullivan KE: Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11. 2 deletion syndromes. Lancet 370:1443, 2007. *[A well-written review on the 22q11.2 microdeletion syndromes, including clinical features, diagnosis, and management.]*

Ku CS, Loy EY, Pawitan Y, Chia KS: The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? J Hum Genet 55:195, 2010. *[A five-year "audit" on the status of GWASs and how these have influenced our understanding of complex disorders.]*

Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ: Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. Semin Perinatol 32:70, 2008. *[A well-written review on the current understanding of the molecular pathogenesis of NEC, and avenues for prevention.]*

Loscalzo ML: Turner syndrome. Pediatr Rev 29:219, 2008. *[A well-rounded review that covers both the basics of genetics as well as clinical aspects of Turner syndrome.]*

Metzker M: Sequencing technologies—the next generation. Nat Rev Genet 11:31, 2010. *[An update on the currently available next generation sequencing platforms and the applications thereof.]*

Patterson D: Molecular genetic analysis of Down syndrome. Hum Genet 126:195, 2009. *[An in-depth review of the molecular pathogenesis of Down syndrome.]*

Staretz-Chacham O, Lang TC, LaMarca ME, et al: Lysosomal storage disorders in the newborn. Pediatrics 123:1191, 2009. *[An excellent discussion of this class of rare disorders, with a particular emphasis on those presenting in the newborn period.]*

Sweetser DA, Grabowski EF: Pediatric malignancies: retinoblastoma and Wilms tumor. In Chung DC, Haber DA, (eds) Principles of Clinical Cancer Genetics: A Handbook from the Massachusetts General Hospital, New York, 2010, Springer, pp 163-180. *[A well-written book chapter that summarizes the clinical features, molecular pathogenesis, and management of these two solid tumors of childhood.]*

Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, et al: The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. Nature 452:872, 2008. *[Landmark paper describing the first complete sequencing of a human genome—that of the codiscoverer of the DNA double helix structure and Nobel laureate, James D. Watson, using next-generation sequencing.]*

Winter J, Jung S, Keller S, et al: Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. Nat Cell Biol 11:228, 2009. *[An outstanding review on how miRNA is synthesized and processed, and emerging knowledge on how this complex process is regulated—not for the faint of heart!]*

CAPÍTULO

7

Doenças Ambientais e Nutricionais

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Muitas doenças são causadas ou influenciadas por fatores ambientais. Amplamente definido, o nome *meio ambiente* engloba os ambientes ao ar livre, os ambientes fechados e ocupacionais em que os seres humanos vivem e trabalham. Em cada um desses cenários, o ar que respiramos, o alimento e a água consumidos, e a exposição aos agentes tóxicos são os principais determinantes da nossa saúde. Outros fatores ambientais relacionados ao indivíduo ("ambiente pessoal") incluem tabagismo, etilismo, consumo de drogas (terapêuticas ou "recreativas"), dieta, entre outros. Os fatores no âmbito pessoal geralmente apresentam maior efeito sobre a saúde humana do que o meio ambiente propriamente dito, no entanto, novas ameaças relacionadas com o aquecimento global (descrito posteriormente) podem alterar essa equação.

O nome *doença ambiental* refere-se a doenças causadas pela exposição aos agentes químicos ou físicos no meio ambiente, no local de trabalho e no ambiente pessoal, incluindo as doenças de origem nutricional. As doenças ambientais são surpreendentemente comuns. A Organização Internacional do Trabalho estimou que as doenças e os acidentes de trabalho matam cerca de 1,1 milhão de pessoas por ano no mundo (mais mortes do que as causadas por acidentes de carro e guerras juntos). A maioria desses problemas relacionados ao trabalho é causada por doenças, em vez de acidentes. O desenvolvimento de doenças na população em geral, produzidas pela exposição aos agentes tóxicos não ocupacionais, é muito mais difícil de estimar, principalmente por causa da diversidade desses agentes e pela dificuldade em mensurar a dose e a duração dessa exposição. Quaisquer que sejam os números precisos, as doenças ambientais são as principais causas de invalidez e sofrimento, constituindo elevados encargos financeiros, particularmente nos países em desenvolvimento.

Ocasionalmente, as doenças ambientais são a consequência de grandes catástrofes, como a contaminação por mercúrio metílico da Baía de Minamata, no Japão, na década de 1960; o vazamento de gás isocianato de metila em Bhopal (Índia), em 1984; o acidente nuclear de Chernobil, em 1986; e a contaminação intencional dos metrôs de Tóquio pelo gás sarin oriundo dos pesticidas do tipo organofosforado, em 1995. Felizmente, essas são ocorrências incomuns e pouco frequentes. Menos dramáticas, mas muito mais comuns, são as doenças e lesões produzidas pela exposição crônica a níveis relativamente baixos dos contaminantes. Nos Estados Unidos, vários órgãos definem os níveis permitidos de exposição aos riscos ambientais conhecidos (p. ex., o nível máximo de monóxido de carbono — CO — no ar que não seja nocivo ou o nível de exposição à radiação que seja inofensivo ou "seguro"). Outros fatores, incluindo as complexas interações entre os poluentes que produzem efeitos multiplicativos, bem como a idade, a predisposição genética e a sensibilidade das pessoas expostas sob diferentes tecidos, produzem grandes variações na sensibilidade individual. No entanto, esses níveis "seguros" são importantes para estudos comparativos sobre os efeitos dos agentes nocivos entre as populações e também para calcular o risco de doença em pessoas fortemente expostas. A partir desta breve descrição da natureza e magnitude do problema, será realizada uma reflexão sobre mecanismos de toxicidade e, em seguida, sobre alguns dos riscos ambientais mais importantes.

EFEITOS DAS ALTERAÇÕES CLIMÁTICAS NA SAÚDE

As medições de temperatura demonstraram que o aquecimento da Terra ocorreu em ritmo acelerado durante os últimos 50 anos, talvez com taxa maior do que em qualquer outro período durante os últimos mil anos. Desde 1960, a temperatura média global aumentou em 0,6 °C, com os maiores aumentos observados sobre as áreas terrestres (entre 40°N e 70°N). Essas alterações estão sendo acompanhadas pela rápida perda das geleiras glaciais e marítimas, levando a previsões de que as geleiras do Glacier

National Park, em Montana, e as do Mt. Kilimanjaro, no Quênia, desaparecerão até o ano 2025 e que o Oceano Ártico estará completamente sem gelo, o mais tardar, no verão de 2040.

Apesar da negligência dos políticos, entre os cientistas há um consenso de que as alterações climáticas, pelo menos em parte, são provocadas pelo homem. O culpado é o aumento do nível atmosférico de gases de efeito estufa, especialmente o dióxido de carbono (CO_2) liberado pela queima de combustíveis minerais (Fig. 7-1, *A*), bem como o ozônio (um importante poluente atmosférico, discutido posteriormente) e o metano. Esses gases, associados ao vapor de água, produzem o chamado efeito estufa por absorver a energia irradiada da superfície da Terra, que de outra forma seria perdida no espaço. Em 2009, o nível médio anual de CO_2 atmosférico (cerca de 387 ppm) foi maior do que em qualquer outro momento em cerca de 650 mil anos, e, sem mudanças no comportamento humano, é esperado um aumento de 500-1.200 ppm até o final deste século — níveis não observados por dezenas de milhões de anos. Esse aumento decorre não só do aumento da produção de CO_2, mas também do desmatamento e da diminuição da captura de carbono pelas plantas. Dependendo do modelo de computação gráfica utilizado, estima-se que o aumento dos níveis dos gases de efeito estufa aumente a temperatura global em 2-5 °C até o ano 2100 (Fig. 7-1, *B*). Parte da incerteza sobre a extensão do aumento da temperatura decorre de questões sobre o grau em que as alças (*loops*) de retroalimentação positivas agravarão os fatores que impulsionam o processo. Exemplos incluem o aumento na absorção de calor devido à perda de gelo e neve; aumento do vapor de água devido a maior evaporação dos rios, lagos e oceanos; liberação de grande quantidade de CO_2 e metano provenientes da matéria orgânica do degelo ártico e depósitos submarinos de hidratos de metano; diminuição do sequestro de CO_2 nos oceanos, devido à redução do crescimento de organismos, como as diatomáceas, que servem como depósitos de carbono.

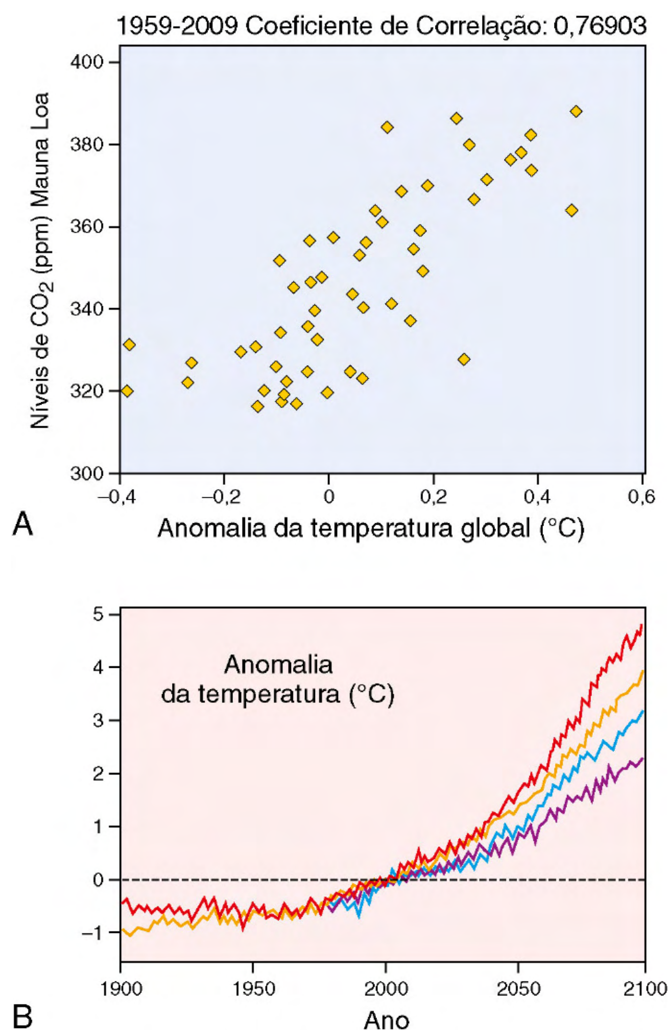


Figura 7-1 Alterações climáticas (passado e futuro). **A,** Correlação dos níveis de CO_2 medidos no Mauna Loa Observatory, no Havaí, com média de evolução da temperatura global nos últimos 50 anos. A temperatura global em determinado ano foi deduzida no Hadley Center (Reino Unido) a partir de medições realizadas em mais de 3.000 estações meteorológicas localizadas ao redor do globo. **B,** Aumento previsto da temperatura durante o século XXI. Diferentes modelos de computação gráfica anteciparam aumentos na temperatura global de 2-5 °C até o ano 2100.

(A, Cortesia do Dr. Richard Aster, do Departament of Earth and Environmental Science, New Mexico Institute of Mining and Technology, Socorro, New Mexico.)

As consequências das alterações climáticas sobre a saúde dependerão da sua extensão e rapidez, da gravidade dessas consequências e da capacidade da humanidade em atenuar os efeitos danosos. Mesmo no melhor cenário possível, espera-se que as alterações climáticas apresentem importante impacto negativo sobre a saúde humana, aumentando a incidência de uma série de doenças, incluindo:

- Doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e respiratórias, que serão agravadas pelas ondas de calor e poluição atmosférica.
- Gastroenterite, cólera e outras doenças infecciosas transmitidas pela água e alimentos, causadas por contaminação em decorrência de enchentes, rompimento de abastecimento de água potável e tratamento de esgoto, após fortes chuvas e outros desastres ambientais.
- Doenças infecciosas transmitidas por vetores, como a malária e a dengue, devido às mudanças no número de vetores e distribuição geográfica relacionadas com o aumento da temperatura, colheitas malsucedidas e variações climáticas mais extremas (p. ex., eventos El Niño mais frequentes e severos).
- Desnutrição, causada por alterações do clima local que interrompem a produção da colheita. Essas alterações tendem a ser mais severas e precoces nas regiões tropicais, onde as temperaturas médias estão perto ou acima dos níveis de tolerância das colheitas. Estima-se que, em 2080, a produtividade agrícola pode diminuir em cerca de 10-25% em alguns países em desenvolvimento, como consequência da alteração climática.

Além desses efeitos específicos, estima-se que o derretimento das geleiras, particularmente na Groenlândia e outras partes do hemisfério norte, combinada com a expansão térmica dos oceanos, elevem o nível do mar em 2-6 pés até 2100. Aproximadamente 10% da população mundial (cerca de 600 milhões de pessoas) vivem em áreas baixas e estão em risco de inundação, mesmo se o aumento do nível dos oceanos for inferior a essas estimativas. O deslocamento da população resultante perturbará a vida e o comércio, criando condições propícias para manifestações políticas, guerras, pobrezas, "vetores" da desnutrição, doenças e mortes.

Tanto os países desenvolvidos quanto aqueles em desenvolvimento sofrerão as consequências das alterações climáticas, mas o impacto será maior nos países em desenvolvimento, que até o momento são os menos culpados pelo aumento dos gases de efeito estufa. No entanto, esse quadro está mudando rapidamente, devido ao crescimento das economias da Índia e China, que recentemente ultrapassaram os Estados Unidos em relação à maior produção de CO_2 no mundo. O desafio iminente é desenvolver novas fontes de energia renováveis que reduzam a produção de gases do efeito estufa. Caso não haja uma ação imediata, as alterações climáticas serão a principal causa global de doença ambiental neste e em outros séculos.

TOXICIDADE DOS AGENTES QUÍMICOS E FÍSICOS

A *toxicologia* é definida como a ciência dos venenos. Estuda a distribuição, os efeitos e os mecanismos de ação dos agentes tóxicos. De forma mais abrangente, também inclui o estudo dos efeitos dos agentes físicos, como a radiação e o calor. Cerca de quatro bilhões de substâncias químicas, incluindo 72 milhões de carcinógenos reconhecidos, são produzidos a cada ano nos Estados Unidos. No entanto, os efeitos potenciais à saúde dessas substâncias químicas são pouco conhecidos. Dos aproximadamente 100.000 produtos químicos de uso comercial nos Estados Unidos, menos de 1% foi testado experimentalmente para os efeitos na saúde. Na Europa, o número de produtos químicos disponíveis é inferior ao dos Estados Unidos (menos da metade), mas muitos desses produtos químicos são liberados no ambiente como produtos industriais ou descartados como resíduos humanos ou animais.

Agora serão considerados alguns princípios básicos sobre a toxicidade das drogas e substâncias químicas exógenas.

- A *definição de veneno* não é simples. É basicamente um conceito quantitativo estritamente dependente da *dose*. A citação de Paracelso no século XVI, de que "todas as substâncias são venenosas, a dose correta diferencia um veneno de um remédio" talvez seja ainda mais válida hoje, em vista da proliferação de drogas terapêuticas com efeitos potencialmente nocivos.
- *Xenobióticos* são produtos químicos exógenos no ambiente que podem ser absorvidos pelo corpo através de inalação, ingestão ou contato com a pele (Fig. 7-2).
- As substâncias químicas podem ser excretadas na urina e fezes ou eliminadas no ar expirado, ou podem se acumular nos ossos, cérebro, gordura ou outros tecidos.
- As substâncias químicas podem atuar no local de entrada ou ser transportadas para outros locais. Alguns agentes não são modificados após a entrada no corpo, mas a maioria dos solventes e drogas é metabolizada para formar produtos hidrossolúveis (*desintoxicação*) ou são *ativados para formar metabólitos tóxicos*.
- A maioria dos solventes e drogas é lipofílica, o que facilita o seu transporte no sangue pelas lipoproteínas e penetração através dos componentes lipídicos das membranas plasmáticas.
- As reações que metabolizam os xenobióticos em produtos não tóxicos ou os ativam para gerar compostos tóxicos (Figs. 7-2 e 7-3) ocorrem em duas fases. Nas reações de *fase I*, as substâncias químicas podem sofrer hidrólise, oxidação ou redução. Os produtos das reações de fase I frequentemente são metabolizados em compostos hidrossolúveis através das reações de *fase II*, que incluem glicuronidação, sulfatação, metilação e conjugação com glutationa (GSH). Os componentes hidrossolúveis são prontamente excretados.
- O sistema de enzima celular mais importante envolvido nas reações da fase I é o sistema do *citocromo P450*, localizado principalmente no retículo endoplasmático (RE) do fígado, mas também presente na pele, pulmões, mucosa gastrointestinal e em praticamente todos os órgãos. O sistema catalisa reações que fazem *a desintoxicação dos xenobióticos ou ativam os xenobióticos em compostos ativos que causam lesão celular*. Ambos os tipos de reações podem produzir, como subproduto, espécies reativas de oxigênio (ERO), que podem causar lesões celulares (Cap 1). Exemplos da ativação metabólica de produtos químicos através do sistema P450 são a conversão do tetracloreto de carbono no radical livre triclorometil tóxico e a criação de um metabólito de ligação ao DNA a partir do benzo[*a*] pireno (BaP), um agente cancerígeno presente na fumaça dos cigarros. O sistema do citocromo P450 também participa do metabolismo de grande número de drogas terapêuticas comuns, como acetaminofeno, barbitúricos e anticonvulsivantes, além do metabolismo do álcool (discutido posteriormente).
- A atividade das enzimas P450 varia amplamente entre os indivíduos, devido aos *polimorfismos* nos genes que codificam as enzimas e as interações com as drogas que são metabolizadas através desse sistema. A atividade das enzimas também pode ser diminuída por jejum, inanição ou aumento no consumo de álcool e tabaco.

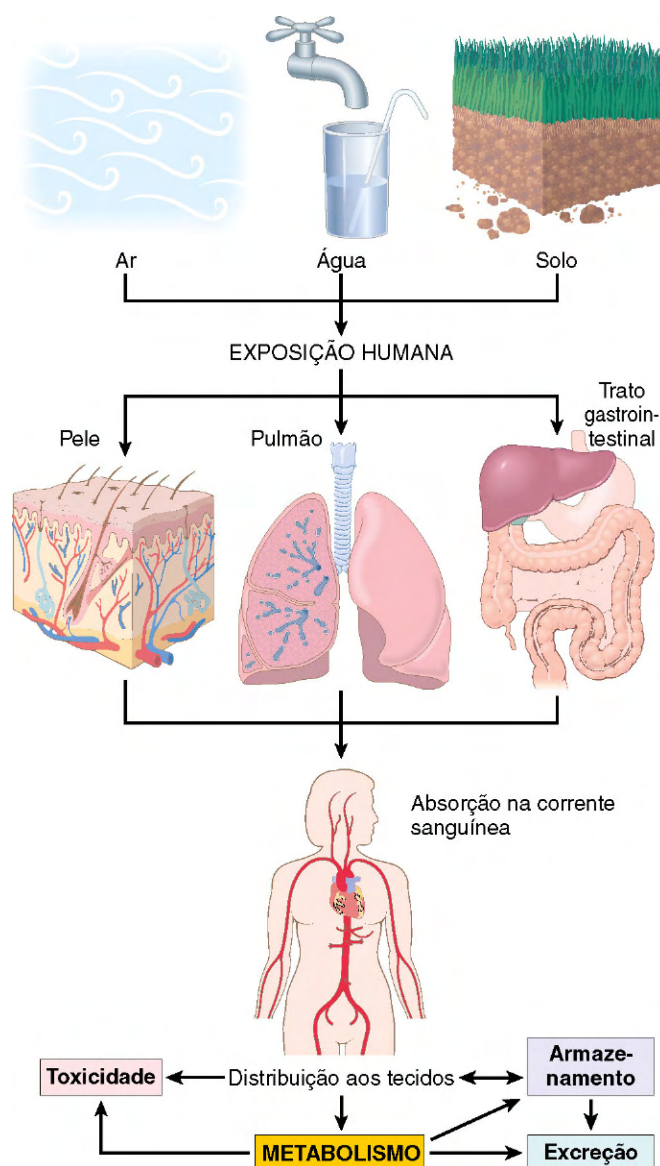


Figura 7-2 Exposição humana aos poluentes. Poluentes contidos no ar, água e solo são absorvidos através dos pulmões, trato gastrointestinal e pele. No corpo, eles podem atuar no local de absorção, mas geralmente são transportados através da corrente sanguínea para vários órgãos, onde podem ser armazenados ou metabolizados. O metabolismo dos xenobióticos pode resultar na formação de compostos hidrossolúveis, que são excretados, ou na ativação de agentes que originam um metabolito tóxico.

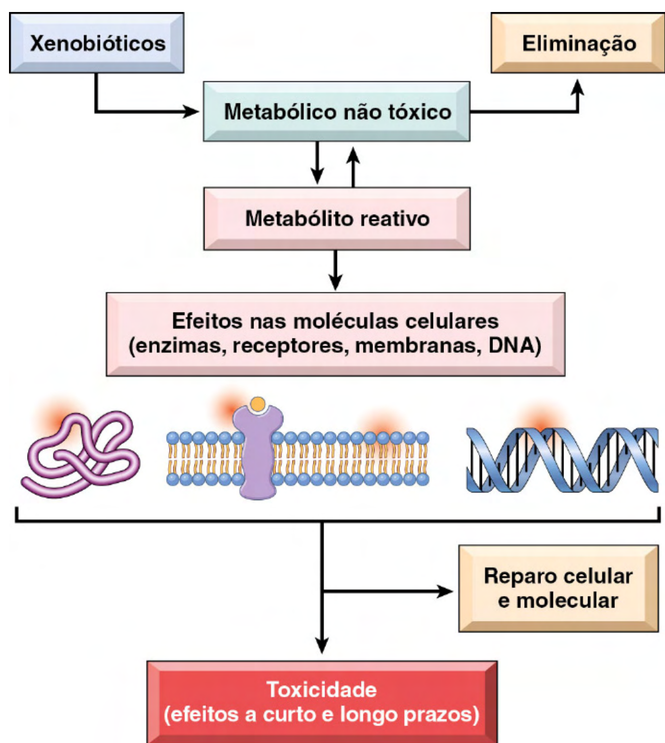


Figura 7-3 Metabolismo dos xenobióticos. Os xenobióticos podem ser metabolizados em metabólitos não tóxicos e eliminados do corpo (desintoxicação). No entanto, o seu metabolismo também pode resultar na ativação química, levando à formação de um metabólito reativo que é tóxico para os componentes celulares. Se o reparo não for efetivo, efeitos a curto e a longo prazo se desenvolvem.

(Modificada de Hodgson E: A Textbook of Modern Toxicology, 3rd ed, and Fig. 1-1. Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, 2004.)

POLUIÇÃO AMBIENTAL

Poluição do Ar

O ar vivificante que respiramos é também muitas vezes carregado com várias causas potenciais de doenças. Os microrganismos transportados pelo ar têm sido as principais causas de morbidade e mortalidade. Os mais difundidos são os poluentes químicos e os particulados encontrados no ar, tanto nos chamados países "desenvolvidos" quanto nos "subdesenvolvidos". Perigos específicos têm sido identificados no ar em ambientes fechados e no atmosférico.

Poluição Atmosférica

O ar ambiente nas nações industrializadas é contaminado com uma mistura desagradável de poluentes gasosos e particulados, sendo mais intensos nas cidades e nas proximidades de grandes indústrias. Nos Estados Unidos, a Environmental Protection Agency (EPA) controla e define os limites máximos de seis poluentes: dióxido de enxofre, monóxido de carbono (CO), ozônio, dióxido de nitrogênio, chumbo e material particulado. Em conjunto, alguns desses agentes produzem o conhecido *smog*, que às vezes sufoca grandes cidades como Cairo, Los Angeles, Houston, Cidade do México e São Paulo. Pode parecer que a poluição atmosférica é um fenômeno moderno, mas não é o caso; Sêneca escreveu, em 61 d.C., que sentiu uma alteração na sua disposição logo que deixou "os vapores pestilentos, a fuligem e o ar pesado de Roma". A primeira lei de controle ambiental foi proclamada por Eduardo I, em 1306, e era direta em sua simplicidade: "Quem for considerado culpado por queimar carvão deve ser condenado a perder sua cabeça." Dessa forma, o que mudou nos tempos modernos foi a natureza e origem dos poluentes atmosféricos e os tipos de regulamentos que controlam sua emissão. Pode-se argumentar que o homem moderno perdeu sua cabeça por se afogar na poluição!

Embora os pulmões suportem o peso das consequências adversas da poluição do ar, os poluentes do ar podem afetar vários sistemas orgânicos (como acontece com os efeitos da intoxicação por chumbo e CO, discutidos posteriormente). Exceto por alguns comentários sobre o tabagismo, as doenças pulmonares causadas pelos poluentes serão abordadas no Capítulo 12. Neste capítulo serão discutidos os principais efeitos do ozônio, do dióxido de enxofre, das partículas e do monóxido de carbono sobre a saúde (Tabela 7-1).

O *ozônio* é um dos poluentes mais difundidos, e muitas cidades apresentam níveis superiores aos preconizados pela EPA. É um gás formado por reações dirigidas pela luz solar envolvendo o óxido de nitrogênio, sendo liberado pela maior parte dos escapes de

Tabela 7-1 Efeitos na Saúde dos Poluentes do Ar

Poluentes	Populações em Risco	Efeitos
Ozônio	Adultos e crianças saudáveis	Redução da função pulmonar Aumento da reatividade das vias aéreas Inflamação pulmonar
	Atletas, trabalhadores ao ar livre	Redução da capacidade de exercícios
	Asmáticos	Aumento das hospitalizações
Dióxido de nitrogênio	Adultos saudáveis	Aumento da reatividade das vias aéreas
	Asmáticos	Redução da função pulmonar
	Crianças	Aumento de infecções respiratórias
Dióxido de enxofre	Adultos saudáveis	Aumento dos sintomas respiratórios
	Pacientes com doença pulmonar crônica	Aumento da mortalidade
	Asmáticos	Aumento de hospitalizações Redução da função pulmonar
Aerossóis ácidos	Adultos saudáveis	*Clearance* mucociliar alterado
	Crianças	Aumento das infecções respiratórias
	Asmáticos	Redução da função pulmonar Aumento das hospitalizações
Particulados	Crianças	Aumento das infecções respiratórias Redução da função pulmonar
	Pacientes com doença pulmonar ou cardíaca crônica	Excesso de mortalidade
	Asmáticos	Aumento das crises

Dados do Health effects of outdoor air polution. Part 2. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 153:477, 1996.

automóveis. Em conjunto com os óxidos e materiais particulados finos, o ozônio faz o conhecido *smog* (do inglês *smoke* e *fog*, "fumaça" e "nevoeiro"). Sua toxicidade é decorrente de sua participação em reações químicas que geram radicais livres e lesam as células de revestimento do trato respiratório e dos alvéolos. Os baixos níveis de ozônio podem ser tolerados por indivíduos saudáveis, mas são nocivos para a função pulmonar, especialmente naqueles indivíduos com asma ou enfisema, e também quando estão associados com a poluição particulada. Infelizmente, os poluentes raramente ocorrem de forma isolada, mas se combinam para criar uma verdadeira "poção de bruxas".

O *dióxido de enxofre, as partículas e os aerossóis ácidos* são emitidos por usinas de energia movidas a carvão e petróleo, e processos industriais que queimam esses combustíveis. Destes, as partículas (embora não sejam bem caracterizadas química ou fisicamente) parecem ser a principal causa de morbidade e mortalidade. As partículas menores que 10 μm de diâmetro são particularmente nocivas porque, quando inaladas, são transportadas pelas vias aéreas até os alvéolos, onde são fagocitadas pelos macrófagos e neutrófilos, causando a liberação de mediadores que promovem uma reação inflamatória. Em contraste, as partículas maiores são removidas no nariz ou ficam presas pela "escada rolante" mucociliar e, dessa forma, são menos perigosas.

O *monóxido de carbono* (*CO*) é um gás não irritante, incolor, insípido e inodoro, produzido pela oxidação incompleta dos materiais carbonáceos. Suas fontes incluem motores automotivos, indústrias que utilizam combustíveis minerais, a queima caseira de óleo e a fumaça de cigarro. Os baixos níveis encontrados frequentemente no ar ambiente podem contribuir para a deficiência na função respiratória, mas em geral não são fatais. No entanto, indivíduos que trabalham em ambientes confinados com elevada exposição à fumaça, como em túneis e garagens subterrâneas, podem desenvolver intoxicação crônica. O monóxido de carbono é incluído aqui como poluente atmosférico, mas também é uma causa importante de mortes acidentais e suicídios. Em uma garagem pequena e fechada, o escape do motor de um carro de corrida pode induzir ao coma letal dentro de cinco minutos. O monóxido de carbono é um asfixiante sistêmico que mata por ligação à hemoglobina, impedindo o transporte de oxigênio. A hemoglobina apresenta uma afinidade 200 vezes maior para o CO do que ao O_2. O composto resultante, a carboxi-hemoglobina, é incapaz de transportar oxigênio. A hipóxia leva à depressão do sistema nervoso central (SNC), que se desenvolve de forma tão insidiosa que as vítimas podem não estar cientes do risco iminente e falham ao tentar se ajudar. A hipóxia sistêmica aparece quando a hemoglobina está saturada em 20-30% com CO; a inconsciência e a morte geralmente ocorrem com 60-70% de saturação.

MORFOLOGIA

A **intoxicação crônica** por monóxido de carbono ocorre porque a carboxi-hemoglobina, uma vez formada, é notavelmente estável. Mesmo em baixos níveis, mas persistentes, de exposição ao CO, a carboxi-hemoglobina pode se acumular em uma concentração sanguínea que ameaça a vida. A hipóxia em desenvolvimento lento pode insidiosamente evocar alterações isquêmicas cerebrais generalizadas, e essas alterações são especialmente marcadas nos gânglios basais e núcleo lenticular. Com a interrupção da exposição ao CO, o paciente normalmente se recupera, mas pode haver sequelas neurológicas permanentes. O diagnóstico de intoxicação por CO é baseado na detecção de altos níveis de carboxi-hemoglobina no sangue.

A **intoxicação aguda** por CO é geralmente uma consequência de exposição acidental ou tentativa de suicídio. Em indivíduos de pele clara, o envenenamento agudo é caracterizado por **coloração vermelho-cereja característica e generalizada na pele e membranas mucosas** (uma cor transmitida pela carboxi-hemoglobina). Se a morte ocorrer rapidamente, as alterações morfológicas podem estar ausentes; com maior sobrevivência, o cérebro pode estar ligeiramente edematoso e exibir hemorragias puntiformes com alterações neuronais induzidas pela hipóxia. Essas alterações são inespecíficas e derivam da hipóxia sistêmica. Em vítimas que sobrevivem ao envenenamento com CO, a recuperação completa é possível; no entanto, por vezes, deficiências visuais, memória, audição e fala podem permanecer.

Poluição do Ar em Ambientes Fechados

As casas modernas estão cada vez mais "fechadas" para excluir o ambiente externo e, assim, o potencial de poluição do ar em ambientes fechados tem aumentado. O poluente mais comum é a fumaça do tabaco (discutido posteriormente), mas poluentes adicionais são monóxido de carbono, dióxido de nitrogênio (mencionados como poluentes do ar atmosférico) e o amianto (Capítulo 12). Poucos comentários sobre outros agentes são apresentados aqui.

A *fumaça da lenha de madeira*, que contém vários óxidos de nitrogênio e partículas de carbono, é um irritante que predispõe os indivíduos expostos a infecções pulmonares, podendo conter hidrocarbonetos policíclicos cancerígenos. O *radônio*, um gás radioativo derivado do urânio, está amplamente presente no solo e nas casas. Embora a exposição ao radônio possa causar câncer de pulmão em mineiros de urânio (principalmente em tabagistas), não parece que as exposições crônicas de baixo nível em residências aumentem o risco de câncer de pulmão, pelo menos em não tabagistas. Os *bioaerossóis* podem conter agentes patogênicos microbiológicos, como aqueles que podem causar doença dos legionários (legionelose), pneumonia viral e resfriado comum, bem como alérgenos derivados de pelos de animais, ácaros, fungos e bolores, o que pode provocar irritação ocular, rinite e até mesmo asma.

RESUMO

Doenças e Poluição Ambientais

- As doenças ambientais são causadas pela exposição aos agentes químicos ou físicos no meio ambiente, local de trabalho e ambiente pessoal.
- As substâncias químicas exógenas conhecidas como xenobióticos entram no corpo através de inalação, ingestão e contato com a pele, podendo ser eliminadas ou se acumular nos ossos, gordura, cérebro e outros tecidos.
- Os xenobióticos podem ser convertidos em produtos não tóxicos ou ser ativados para gerar compostos tóxicos, por meio de um processo de reação de duas fases que envolve o sistema do citocromo P450.
- Os poluentes do ar mais comuns são o ozônio (que, em combinação com outros óxidos e materiais particulados, formam o *smog*), o dióxido de enxofre, os aerossóis ácidos e partículas menores que 10 μm de diâmetro.
- O monóxido de carbono é um poluente do ar e importante causa de óbitos por acidentes e suicídios, que apresenta alta afinidade de ligação com a hemoglobina, levando a asfixia sistêmica associada à depressão do SNC.

Metais como Poluentes Ambientais

Chumbo, mercúrio, arsênico e cádmio, os metais pesados mais comumente associados com efeitos nocivos em populações humanas, são considerados neste capítulo.

Chumbo

A exposição ao chumbo ocorre através do ar e alimentos contaminados. Na maior parte do século XX, as principais fontes de chumbo no ambiente eram as tintas para casas e a gasolina. Embora a utilização de tintas à base de chumbo e do gás com chumbo tenha diminuído muito, outras fontes de chumbo persistem no ambiente, como nas minerações, fundições, baterias e tintas para pulverização (*em spray*), as quais constituem riscos ocupacionais. No entanto, *a descamação da tinta contendo chumbo* de casas antigas e a contaminação do solo constituem os principais riscos para os mais jovens. De fato, um único pedaço de 1 cm^2 de tinta com chumbo (normalmente de antes de 1977) contém cerca de 175 μg de chumbo, valor que, se consumido diariamente ao longo do tempo, produzirá rapidamente os níveis tóxicos de chumbo. De acordo com um relatório de 2008 da Environmental Protection Agency (EPA), 0,9% das crianças americanas apresentavam níveis sanguíneos de chumbo acima de 10 μg/dL (nível máximo permitido). Essa porcentagem representa um decréscimo de 4,4% do início de 1990. No entanto, geralmente, os níveis sanguíneos de chumbo em crianças que vivem em casas que contenham tinta à base dessa substância ou poeiras contaminadas excedem os níveis máximos permitidos. As crianças absorvem mais de 50% do chumbo proveniente dos alimentos, enquanto os adultos absorvem aproximadamente 15%. Nas crianças, a barreira hematoencefálica mais permeável proporciona elevada suscetibilidade às lesões cerebrais. As principais características clínicas da intoxicação por chumbo são mostradas na Figura 7-4.

A maior parte do chumbo absorvido (80-85%) é incorporada aos ossos e aos dentes em desenvolvimento. O chumbo compete com o cálcio, liga-se aos fosfatos e apresenta meia-vida nos ossos de 20-30 anos. Cerca de 5-10% do chumbo absorvido permanecem no sangue, e o restante é distribuído aos tecidos moles. *Em excesso, o chumbo provoca efeitos neurológicos em adultos e crianças; as neuropatias periféricas* predominam nos adultos, enquanto os efeitos centrais são mais comuns nas crianças. Os efeitos da exposição crônica ao chumbo em crianças incluem menor capacidade intelectual caracterizada por baixo quociente de inteligência (QI) e problemas comportamentais (como hiperatividade e capacidade de organização deficiente). As neuropatias periféricas induzidas pelo chumbo em adultos normalmente regridem com a eliminação da exposição, mas as anormalidades do sistema nervoso central e periférico em crianças são geralmente irreversíveis. *O excesso de chumbo interfere na remodelação normal da cartilagem calcificada* e trabéculas ósseas primárias nas epífises em crianças, causando aumento da densidade óssea detectado por "linhas de chumbo" radiodensas (Fig. 7-5). Um outro tipo de linha de chumbo também pode ocorrer nas gengivas, onde o chumbo em excesso estimula a hiperpigmentação. O chumbo inibe a cicatrização das fraturas pelo aumento da condrogênese e retardo da mineralização da cartilagem. A excreção do chumbo ocorre por via renal, e exposição aguda pode causar dano aos túbulos proximais.

O chumbo apresenta elevada afinidade para grupos sulfidrila e interfere com duas enzimas envolvidas na síntese do heme, ácido aminolevulínico desidratase e delta ferroquelatase. A incorporação de ferro ao heme se torna prejudicada, levando à *anemia*. O chumbo também inibe as ATPases dependentes de sódio e potássio da membrana celular, um efeito que pode aumentar a fragilidade dos glóbulos vermelhos, causando *hemólise*. O diagnóstico da intoxicação por chumbo requer vigilância constante. A suspeita

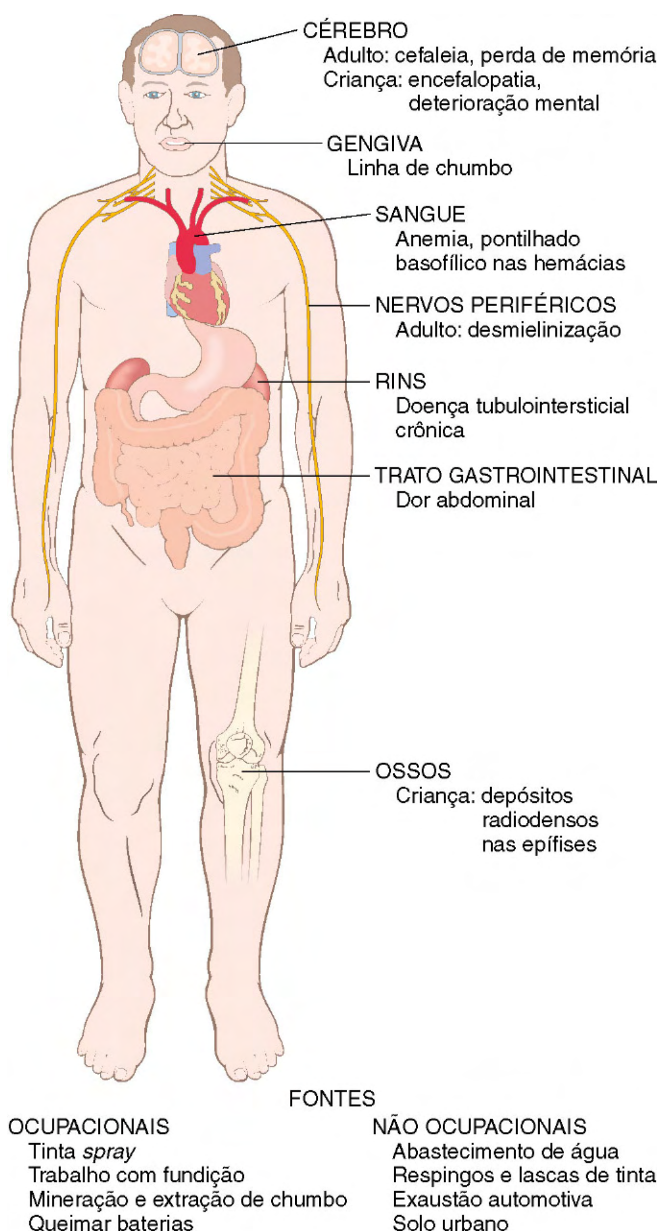


Figura 7-4 Características patológicas da intoxicação por chumbo.

pode ser estabelecida com base nas alterações neurológicas em crianças ou uma anemia inexplicável com pontilhados basofílicos nas hemácias. Níveis sanguíneos elevados (maiores que 50 μg/dL) de chumbo ou, alternativamente, de zinco-protoporfirina livres nas hemácias são necessários para o diagnóstico definitivo. Em casos mais leves de exposição ao chumbo, a anemia pode ser a única anormalidade observada.

MORFOLOGIA

Os principais alvos anatômicos da toxicidade por chumbo são a medula óssea, o sangue, o sistema nervoso, o trato gastrointestinal e os rins (Fig. 7-4).

Alterações no sangue são os primeiros sinais do acúmulo de chumbo; essas alterações características consistem em anemia hipocrômica microcítica associada a um específico **pontilhado basofílico** nas hemácias. Essas alterações do sangue derivam



Figura 7-5 Intoxicação por chumbo. Remodelação prejudicada da cartilagem calcificada nas epífises (*setas*) do punho causou aumento acentuado na sua radiodensidade, tornando-as tão radiopacas quanto o osso cortical. *(Cortesia do Dr. G.W. Dietz, Departament of Radiology, University of Texas Southwestern Medical School Dallas, Texas.)*

da inibição da síntese do heme nos progenitores eritroides da medula óssea. Outra consequência desse bloqueio é a formação de zinco-protoporfirina em vez de heme. Assim, os níveis sanguíneos elevados de zinco-protoporfirina ou o seu produto, a protoporfirina livre nas hemácias, são indicadores importantes de intoxicação por chumbo.

A **lesão cerebral** tende a ocorrer em crianças. Ela pode ser sutil, produzindo disfunção leve, ou pode ser maciça e letal. Em crianças menores, as deficiências sensoriais, motoras, intelectuais e psicológicas já foram descritas, incluindo o QI reduzido, dificuldades de aprendizagem, desenvolvimento psicomotor retardado e, em casos mais graves, cegueira, psicoses, convulsões e coma. A toxicidade do chumbo durante a gestação pode ser a causa do comprometimento no desenvolvimento cerebral durante o período embrionário. As alterações anatômicas subjacentes aos mais sutis *déficits* funcionais são mal definidas, mas alguns desses defeitos podem ser permanentes. No extremo mais grave desse espectro estão o edema cerebral, a desmielinização da substância branca cerebral e cerebelar e a necrose dos neurônios corticais, acompanhada por proliferação astrocitária difusa. Em adultos, o SNC é afetado com menos frequência, mas em geral aparece uma **neuropatia periférica desmielinizante**, envolvendo tipicamente os neurônios motores que inervam os músculos mais utilizados. Assim, os músculos extensores do punho e dos dedos são frequentemente os primeiros a ser afetados, seguidos por paralisia dos músculos peroneais (**punho caído** e **pé caído**).

O **trato gastrointestinal** também é um local das principais manifestações clínicas. A "cólica" de chumbo é caracterizada por dor abdominal mal localizada e extremamente grave.

Os **rins** podem desenvolver dano tubular proximal com inclusões intranucleares de chumbo. O dano renal crônico eventualmente leva a fibrose intersticial e, possivelmente, insuficiência renal e características sugestivas de gota ("gota saturnina"). Outras características da intoxicação por chumbo são apresentadas na Figura 7-4.

Mercúrio

Os seres humanos têm utilizado o mercúrio em muitos aspectos ao longo da história, inclusive como pigmento em pinturas das cavernas, cosméticos, remédio para a sífilis e componente de diuréticos. A intoxicação através da inalação dos vapores de mercúrio foi reconhecida e associada a tremores, gengivite e comportamentos bizarros, como o do "Chapeleiro Maluco" em *Alice no país das maravilhas* de Lewis Carroll (o mercúrio antigamente era utilizado na fabricação de chapéus).

Atualmente, as principais fontes de exposição ao mercúrio são os peixes contaminados e os amálgamas dentários, que liberam vapores de mercúrio. Em algumas áreas do mundo, o mercúrio utilizado na mineração de ouro contaminou rios e córregos. O mercúrio inorgânico proveniente da desgaseificação natural da crosta terrestre e da contaminação industrial é convertido em compostos orgânicos, como o metilmercúrio pelas bactérias. O metilmercúrio entra na cadeia alimentar, e em peixes carnívoros (como o peixe-espada, o tubarão e a anchova), onde os níveis de mercúrio podem ser um milhão de vezes maior do que na água circundante. O consumo de peixes contaminados pela liberação de metilmercúrio na Baía de Minamata e no rio Agano, no Japão, e o consumo de pão contendo grãos tratados com fungicida à base de metilmercúrio no Iraque, causaram morbidade generalizada e inúmeros óbitos.

Os problemas de saúde associados com o episódio de Minamata tornaram-se conhecidos como *"doença de Minamata"* e incluem paralisia cerebral, surdez, cegueira e grandes defeitos do SNC em crianças expostas (fetos uterinos). *O cérebro em desenvolvimento é extremamente sensível ao metilmercúrio*; por essa razão, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendam que as gestantes evitem o consumo de peixes que sabidamente contenham mercúrio. Existe muita publicidade sobre uma possível relação entre o timerosal (um composto que contém etilmercúrio, utilizado até recentemente como conservante em algumas vacinas) e o desenvolvimento do autismo, mas grandes estudos não conseguiram realizar qualquer associação.

Arsênico

O arsênico era o veneno preferido na Itália renascentista, e essa aplicação foi realizada por alguns profissionais qualificados entre os membros das famílias Borgia e Medici. O envenenamento deliberado por arsênico é extremamente raro na atualidade, mas sua exposição é um problema de saúde importante em diversas partes do mundo. O arsênico é encontrado naturalmente no solo e na água, sendo utilizado em conservantes de madeira, herbicidas e outros produtos agrícolas. Pode ser liberado para o meio ambiente pelas indústrias de mineração e fundição. Grandes concentrações de arsênico inorgânico estão presentes nas águas subterrâneas em países como Bangladesh, Chile e China. Cerca de 20 milhões de pessoas em Bangladesh bebem água contaminada com arsênico, constituindo um dos maiores riscos de câncer ambiental já identificado.

As formas mais tóxicas do arsênico são os compostos trivalentes de trióxido de arsênico, arsenito de sódio e tricloreto de arsênico. Se ingerido em grande quantidade, o arsênico provoca efeitos tóxicos agudos e se manifesta com severos distúrbios do sistema nervoso central, cardiovascular e gastrointestinal que, com frequência, são fatais. Esses efeitos podem ser atribuídos à interferência com a

fosforilação oxidativa mitocondrial. A exposição crônica ao arsênico causa hiperpigmentação e hiperqueratose da pele, que podem ser seguidas pelo desenvolvimento de carcinomas de células escamosas e de células basais (mas não melanomas). Os tumores de pele induzidos pelo arsênico diferem daqueles induzidos pela luz solar, aparecendo nas palmas das mãos e plantas dos pés, e também por ocorrerem como lesões múltiplas. A exposição ao arsênico também está associada as aumento no risco de desenvolvimento do carcinoma de pulmão. No entanto, os mecanismos da carcinogênese do arsênico na pele e no pulmão ainda não foram elucidados.

Cádmio

Em contraste com os metais anteriormente discutidos, o cádmio é um agente tóxico relativamente moderno. É utilizado principalmente em baterias de níquel-cádmio, que geralmente são descartadas como lixo doméstico. O cádmo pode contaminar o solo e as plantas diretamente ou através de fertilizantes ou água de irrigação. Os alimentos são a fonte mais importante de exposição ao cádmio da população em geral. A ingestão de cádmio em excesso pode levar a doença pulmonar obstrutiva e a toxicidade renal (que se inicia com uma lesão tubular, mas pode evoluir para uma doença renal em estágio final). A exposição ao cádmio pode também causar anormalidades esqueléticas associadas com a perda de cálcio. A água contaminada com cádmio utilizada na irrigação dos campos de arroz no Japão causou uma doença em mulheres pós-menopáusicas conhecida como "itai-itai" (ai-ai), uma combinação de osteoporose e osteomalacia associada à doença renal. Recente pesquisa demonstrou que 5% da população dos Estados Unidos com idade igual ou superior a 20 anos apresenta níveis de cádmio urinário que podem produzir lesão renal sutil e aumento na perda de cálcio.

RESUMO

Efeitos Tóxicos dos Metais Pesados

- Chumbo, mercúrio, arsênico e cádmio são os metais pesados mais comumente associados com os efeitos tóxicos em seres humanos.
- As crianças absorvem mais o chumbo ingerido do que os adultos; a principal fonte da exposição desse metal em crianças é a tinta contendo chumbo.
- O chumbo em excesso provoca defeitos no SNC em crianças e neuropatia periférica em adultos. O excesso de chumbo compete com o cálcio nos ossos e interfere com a remodelação da cartilagem; também provoca anemia.
- A principal fonte de exposição ao mercúrio são os peixes contaminados. O cérebro em desenvolvimento é altamente sensível ao metilmercúrio, que se acumula no cérebro e bloqueia os canais de íons.
- A exposição do feto a níveis elevados de mercúrio pode ocasionar a doença de Minamata, caracterizada por paralisia cerebral, surdez e cegueira.
- O arsênico é naturalmente encontrado no solo e na água, sendo um componente de alguns conservantes de madeira e herbicidas. O excesso de arsênico interfere com a fosforilação oxidativa mitocondrial e provoca efeitos tóxicos no trato gastrointestinal, sistema nervoso central e sistema cardiovascular. A longo prazo, essa exposição causa lesões na pele e carcinomas.
- O cádmio, oriundo de baterias de níquel-cádmio e fertilizantes químicos, pode contaminar o solo. E em excesso provoca doença pulmonar obstrutiva e lesões renais.

Exposições Industriais e Agrícolas

Mais de 10 milhões de acidentes de trabalho ocorrem anualmente nos Estados Unidos, e cerca de 65.000 pessoas morrem como consequência dessas lesões e doenças ocupacionais. A exposição aos agentes tóxicos industriais é tão variada quanto as próprias indústrias. Elas vão desde uma simples irritação das vias respiratórias causada pelo formaldeído ou vapores de amônia até o câncer de pulmão potencialmente fatal, induzido pela exposição à mineração de arsênico, amianto ou urânio. As doenças humanas associadas com a exposição ocupacional estão listadas na Tabela 7-2. Além dos metais tóxicos (discutidos anteriormente), outros agentes importantes que contribuem para doenças ambientais incluem:

- *Solventes orgânicos*, que são amplamente utilizados em grande quantidade por todo o mundo. Alguns, como o *clorofórmio* e o *tetracloreto de carbono*, são encontrados em agentes desengordurantes, em produtos de limpeza a seco e também nos removedores de tinta. A exposição aguda a altos níveis dos vapores desses agentes pode causar tonturas e confusão, levando à depressão do SNC e até ao coma. Níveis mais baixos são tóxicos para o fígado e os rins. A exposição ocupacional dos trabalhadores da indústria de borracha ao *benzeno* e ao *1,3-butadieno* aumenta o risco de leucemia. O benzeno é oxidado a um epóxido através do CYP2E1 hepático, um componente do sistema enzimático P450 (mencionado anteriormente). O epóxido e outros metabólitos perturbam a diferenciação de células progenitoras na medula óssea, causando aplasia da medula e leucemia mieloide aguda.
- *Hidrocarbonetos policíclicos* podem ser liberados durante a combustão do carvão e gás (particularmente em temperaturas elevadas, como nas utilizadas nas fundições de aço) e também estão presentes no alcatrão e na fuligem. (Pott identificou a fuligem como a causa do câncer de testículo em limpadores de chaminé no ano de 1775, como mencionado no Capítulo 5.) Os hidrocarbonetos policíclicos estão entre os agentes carcinógenos mais potentes, e exposições industriais têm sido relacionadas na causa do câncer de pulmão e bexiga.
- *Organoclorados* (e os compostos orgânicos halogenados em geral) são produtos sintéticos lipofílicos que resistem à degradação e são lipofílicos. Importantes organoclorados são utilizados como pesticidas e incluem o *DDT* (*diclorodifeniltricloroetano*) e seus metabólitos, e agentes como Lindane®, Aldrin® e Dieldrin®. Os organoclorados não pesticidas incluem *bifenis policlorados* (*PCBs*) e *dioxina* (*TCDD* [2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxinas]). O DDT foi proibido nos Estados Unidos em 1973, no entanto, mais da metade da população americana apresenta níveis séricos detectáveis de *p,p'*-DDE, um metabólito do DDT de longa duração, incluindo aqueles nascidos após a proibição do DDT. O PCB e o TCDD também estão presentes no sangue da maior parte da população dos Estados Unidos. A Intoxicação aguda por DDT em seres humanos provoca toxicidade neurológica. *A maioria dos organoclorados são desreguladores endócrinos* e apresentam atividade antiestrogênica ou antiandrogênica em animais de laboratório; no entanto, os efeitos a longo prazo sobre a saúde em seres humanos ainda não foram firmemente estabelecidos.
- As *dioxinas* e os *PCBs* podem causar doenças de pele, como a foliculite e a dermatose acneiforme conhecida como *cloracne*, caracterizada por acne, formação de cistos, hiperpigmentação e hiperqueratose, geralmente em torno da face e atrás das orelhas. Essas alterações podem estar acompanhadas por anormalidades no fígado e no SNC. Em função de os PCBs induzirem o sistema enzimático P450, os trabalhadores expostos a essas substâncias podem demonstrar metabolismo anormal

Tabela 7-2 Doenças Humanas Associadas a Exposições Ocupacionais

Orgão/Sistema	Efeitos	Substâncias Tóxicas
Sistema cardiovascular	Doença cardíaca	Monóxido de carbono, chumbo, solventes, cobalto, cádmio
Sistema respiratório	Câncer nasal	Álcool isopropílico, poeira de madeira
	Cancer de pulmão	Radônio, amianto, sílica, bis(clorometil)éter, níquel, arsênico, cromo, gás mostarda
	Doença pulmonar obstrutiva crônica	Poeira de grãos, poeira de carvão, cádmio
	Hipersensibilidade	Berílio, isocianatos
	Irritação	Amônia, óxidos de enxofre, formaldeído
	Fibrose	Sílica, amianto, cobalto
Sistema nervoso	Neuropatias periféricas	Solventes, acrilamidas, cloreto de metila, mercúrio, chumbo, arsênico, DDT
	Marcha atáxica	Clordano, tolueno, acrilamida, mercúrio
	Depressão do sistema nervoso central	Álcoois, cetonas, aldeídos, solventes
	Cataratas	Radiação ultravioleta
Sistema urinário	Toxicidade	Mercúrio, chumbo, ésteres de glicóis, solventes
	Câncer de bexiga	Naftilaminas, 4-aminobifenil, benzidina, produtos de borracha
Sistema reprodutor	Infertilidade masculina	Chumbo, plastificantes ftalatos
	Infertilidade feminina	Cádmio, chumbo
	Teratogênese	Mercúrio, bifenis policlorinados
Sistema hematopoiético	Leucemia	Benzeno, radônio, urânio
Pele	Foliculite e dermatose acneiforme	Bifenis policlorados, dioxinas, herbicidas
	Câncer	Radiação ultravioleta
Trato gastrointestinal	Angiossarcoma hepático	Cloreto de vinila

DDT, diclorodifeniltricloroetano.
Dados de Leigh JP, Markowitz SB, Fahs M et al. Occupational injury and illness in the United States. Estimates of costs, morbidity, and mortality. *Arch Intern Med* 157:1557,1997. Michell FL: Hazardous waste. In Rom WN (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1275; e Levi PE: Classes of toxic chemicals. In Hodgson, E, Levi PE (eds): A Textbook of Modern Toxicology. Stamford, C.T, Appleton & Lange, 1997, p. 229.

a drogas. Os desastres ambientais no Japão e na China, no final dos anos 1960, causados pelo consumo de óleo de arroz contaminado com PCB, durante a sua produção, envenenaram cerca de 2.000 pessoas em cada episódio. As manifestações primárias da doença (*yusho* no Japão e *yu-cheng* na China) foram a cloracne e a hiperpigmentação da pele e unhas.

- *Bisfenol A* (BPA) é utilizado na síntese do policarbonato, utilizado na fabricação de recipientes plásticos para água e alimentos, e nas resinas epóxi que une quase todas as garrafas e latas; como resultado, a exposição ao BPA é virtualmente ubíqua nos seres humanos. O BPA tem sido reconhecido como potencial desregulador endócrino. Inúmeros estudos retrospectivos (amplos) associaram os níveis elevados do BPA na urina com a doença cardíaca na população adulta. Além disso, as crianças que bebem em recipientes contendo BPA podem ser particularmente sensíveis aos seus efeitos endócrinos. Em 2010, o Canadá foi o primeiro país a listar o BPA como substância tóxica, e os maiores fabricantes de mamadeiras e copos pararam de utilizar o BPA no processo de fabricação. A extensão dos riscos para a saúde humana associados ao BPA permanece incerta, no entanto, requer estudo mais aprofundado.
- A exposição ao *cloreto de vinila*, utilizado na síntese das resinas de polivinílicas, leva ao desenvolvimento de angiossarcoma do fígado, um tipo raro de tumor hepático.
- A inalação de *poeiras minerais* causa doenças pulmonares crônicas não neoplásicas chamadas *pneumoconioses*. Esse grupo de doenças inclui as doenças induzidas por partículas orgânicas e inorgânicas, bem como doenças pulmonares não neoplásicas induzidas pela fumaça e vapor químico. As pneumoconioses mais comuns são causadas pela exposição à poeira mineral, como o *pó de carvão* (da mineração do carvão duro), a *sílica* (no jateamento de areia e corte de pedra), o *amianto* (na fabricação, mineração e obras de isolamento) e o *berílio* (mineração e fabricação). A exposição a esses agentes quase sempre ocorre nos locais de trabalho. No entanto, o aumento do risco de câncer como resultado da exposição ao amianto se estende aos familiares desses trabalhadores e a outras pessoas que estão expostas fora do local de trabalho. As pneumoconioses e sua patogenia são discutidas no Capítulo 12.

EFEITOS DO TABACO

O tabaco é a causa exógena mais comum de câncer em seres humanos, sendo responsável por 90% das neoplasias malignas pulmonares. O principal culpado é fumar cigarros, mas o tabaco sem fumaça em suas várias formas (rapé, fumo de mascar) também é prejudicial à saúde e uma importante causa de câncer de boca. O uso de produtos de tabaco não apenas cria riscos pessoais, mas a inalação passiva da fumaça do tabaco no ambiente ("fumantes passivos") pode causar câncer de pulmão em indivíduos não fumantes. Fumar cigarros causa, em todo o mundo, mais de quatro milhões de mortes por ano, principalmente por doenças cardiovasculares, diversos tipos de neoplasias malignas e problemas respiratórios crônicos. Espera-se que oito milhões de mortes anuais associadas ao tabaco ocorram até 2020, sendo que o maior aumento ocorrerá nos países em desenvolvimento. Das pessoas vivas atualmente, aproximadamente 500 milhões morrerão de doenças relacionadas ao tabaco. Somente nos Estados Unidos, o tabaco é responsável por mais de 400.000 mortes por ano, um terço delas atribuídas ao câncer de pulmão.

O tabagismo é a maior causa evitável de morte humana. Ele reduz a sobrevida global, e o impacto é dependente da dose. Enquanto

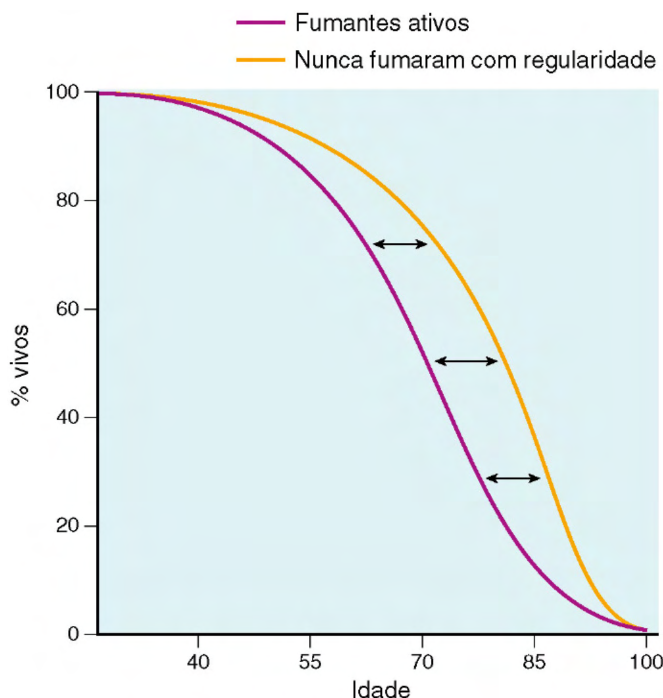


Figura 7-6 Os efeitos do tabagismo na sobrevida. O estudo comparou as taxas de mortalidade com idades específicas para fumantes atuais com os indivíduos que nunca fumam regularmente (British Doctors Study). Calculada aos 75 anos, a diferença na sobrevida entre fumantes e não fumantes é de 7,5 anos.

(Modificada de Stewart BW, Kleihues P [eds]: World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

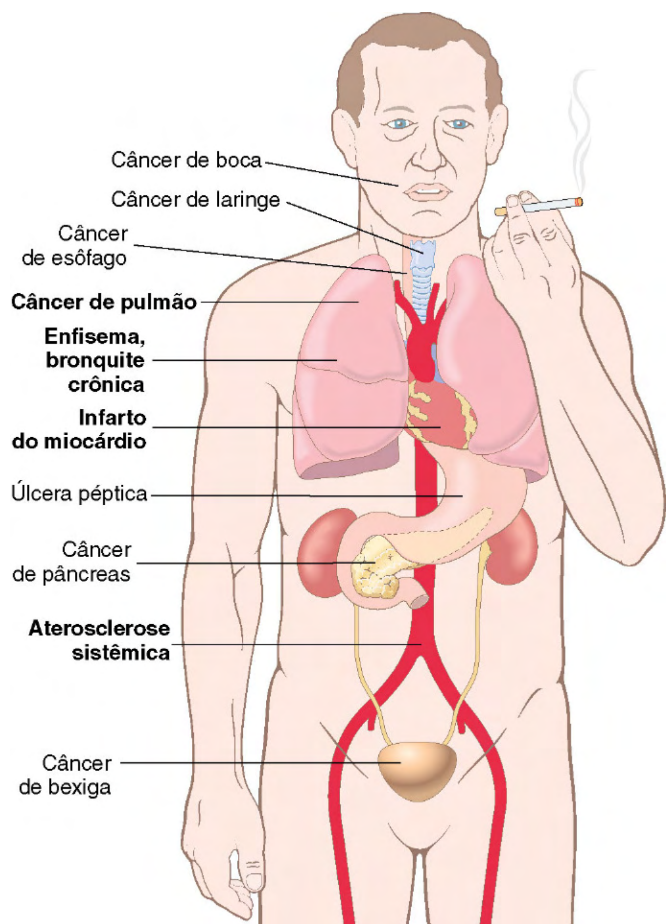


Figura 7-7 Efeitos adversos do tabagismo: os mais comuns estão em negrito.

80% dos indivíduos não fumantes estão vivos aos 70 anos, apenas cerca de 50% dos fumantes sobrevivem até essa idade (Fig. 7-6). *Parar de fumar reduz o risco de morte por câncer de pulmão* e apresenta um efeito, ainda que reduzido, sobre os indivíduos que pararam de fumar aos 60 anos. Nos Estados Unidos, durante o período de 1998-2007, a incidência do tabagismo declinou modestamente, no entanto, aproximadamente 20% dos adultos permaneceram fumantes. O tabagismo na China, o país mais populoso do mundo, está se tornando a regra e não a exceção. Estima-se que mais de um milhão de pessoas na China morram a cada ano por doenças relacionadas ao fumo.

Serão discutidos a seguir alguns dos agentes contidos no tabaco e doenças relacionadas ao seu consumo. Os efeitos adversos do tabagismo em vários órgãos são demonstrados na Figura 7-7.

O número de produtos químicos potencialmente nocivos da fumaça do tabaco é muito amplo. A Tabela 7-3 apresenta apenas uma lista parcial e inclui o tipo de lesão produzida por esses agentes. A *nicotina*, um alcaloide presente nas folhas de tabaco, não é a causa direta de doenças relacionadas ao tabaco, porém cria dependência. A nicotina se liga aos receptores no cérebro e, através da liberação das catecolaminas, é responsável pelos efeitos agudos do tabagismo, como aumento da frequência cardíaca, pressão sanguínea e elevação da contratilidade e do débito cardíaco.

As doenças mais comuns causadas pelo tabagismo envolvem o pulmão e incluem o enfisema, a bronquite crônica e o câncer de pulmão, todos discutidos no Capítulo 12. Os mecanismos responsáveis por algumas doenças induzidas pelo tabaco são descritos a seguir.

- Os agentes da fumaça do cigarro apresentam um efeito irritante direto sobre a mucosa traqueobrônquica, produzindo *inflamação e aumento na produção de muco* (*bronquite*). O tabagismo também promove o recrutamento dos leucócitos para o pulmão, aumentando a produção de elastase local com lesão pulmonar subsequente, o que leva ao *enfisema*.
- *Os componentes da fumaça do cigarro, especialmente os hidrocarbonetos policíclicos e as nitrosaminas* (Tabela 7-4), *são potentes agentes carcinogênicos em animais e, provavelmente, estão envolvidos na gênese do carcinoma de pulmão em seres humanos* (Capítulo 12). O risco no desenvolvimento do câncer de pulmão está relacionado

Tabela 7-3 Efeitos dos Constituintes Selecionados da Fumaça do Tabaco

Substância	Efeito(s)
Alcatrão	Carcinogênese
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	Carcinogênese
Nicotina	Estimulação e depressão gangliolar, promoção tumoral
Fenol	Irritação da mucosa; promoção tumoral
Benzopireno	Carcinogênese
Monóxido de carbono	Transporte e utilização do oxigênio deficientes
Formaldeído	Toxicidade ciliar; irritação da mucosa
Óxidos de nitrogênio	Toxicidade ciliar; irritação da mucosa
Nitrosaminas	Carcinogênese

Tabela 7-4 Carcinógenos do Tabagismo Órgão-Específicos

Órgão	Carcinógeno(s)
Pulmão, laringe	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1butanol (NNK) Polônio 210
Esôfago	*N'*-nitrosonornicotina (NNN)
Pâncreas	NNK (?)
Bexiga	4-aminobifenil, 2-naftilamina
Cavidade bucal (fumo)	Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, NNK, NNN
Cavidade bucal (rapé)	NNK, NNN, polônio 210

Dados de Szczesny LB, Holbrook JH: Cigarette smoking. In Rom WH (ed): *Environmental and Occupational Medicine*, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p. 1211.

com a intensidade da exposição, frequentemente expressa em termos de "maços por ano" (p. ex., um maço por dia durante 20 anos é igual a 20 maços/ano) ou em cigarros fumados por dia (Fig. 7-8). Além disso, o tabagismo multiplica o risco da doença associada a outras substâncias carcinogênicas; exemplos bem conhecidos são a incidência 10 vezes maior do carcinoma de pulmão em trabalhadores expostos ao amianto e nos mineiros de urânio tabagistas em comparação aos não tabagistas, e a interação entre o consumo de tabaco e álcool no risco do câncer de boca, como descrito posteriormente.

- *A aterosclerose e a sua principal complicação, o infarto do miocárdio, está fortemente associada ao tabagismo.* Os mecanismos causadores provavelmente se relacionam a diversos fatores, incluindo aumento da agregação plaquetária, diminuição do fornecimento de oxigênio ao miocárdio (devido à doença pulmonar associada à hipóxia relacionada ao CO na fumaça do cigarro), acompanhados pelo aumento da demanda de oxigênio e redução dos limiares da fibrilação ventricular. Quase um terço de todos os ataques cardíacos está associado ao fumo. O tabagismo apresenta um efeito multiplicador no risco quando combinado com hipertensão arterial e hipercolesterolemia.
- Além do câncer de pulmão, *o tabagismo contribui para o desenvolvimento de neoplasias malignas da cavidade oral, esôfago, pâncreas e bexiga.* A Tabela 7-4 especifica os carcinógenos órgão-específicos contidos na fumaça do tabaco.
- A combinação de tabaco (fumado ou mascado) e consumo de álcool apresenta efeitos multiplicativos sobre o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas de boca, laringe e esôfago. Um exemplo da interação cancerígena desses vícios (que são muito comuns) é demonstrado para o câncer de laringe (Fig. 7-9).
- *O tabagismo durante a gravidez aumenta o risco de abortos espontâneos e partos prematuros*, e resulta em retardo no crescimento intrauterino (Capítulo 6); no entanto, o peso ao nascimento dos bebês de mães que pararam de fumar antes da gravidez é normal.
- *A exposição à fumaça ambiental do tabaco* (*inalação passiva da fumaça*) também está associada a efeitos nocivos. Estima-se que o risco relativo de câncer de pulmão em não tabagistas expostos à fumaça ambiental é cerca de 1,3 vez maior do que os não tabagistas não expostos. Nos Estados Unidos, cerca de 3.000 óbitos por câncer de pulmão em não tabagistas com idade acima de 35 anos podem ser atribuídos, a cada ano, à fumaça ambiental do tabaco. Ainda mais impressionante é o aumento do risco de aterosclerose coronariana e infarto do miocárdio fatal. Estudos relatam que, a cada ano, 30.000-60.000 mortes por problemas cardíacos nos Estados Unidos estão associadas à exposição da fumaça passiva. As crianças que vivem com um adulto que fuma apresentam aumento na frequência de doenças respiratórias e asma. A inalação passiva da fumaça em indivíduos não tabagistas pode ser estimada medindo os níveis sanguíneos da *cotinina*, um metabólito da nicotina. Nos Estados Unidos, os níveis médios de cotinina em não tabagistas diminuíram mais de 60% durante os últimos 15 anos, devido à adoção de políticas antifumo em locais públicos. No entanto, a exposição passiva da fumaça do tabaco nas casas continua a ser uma preocupação de saúde pública, particularmente para as

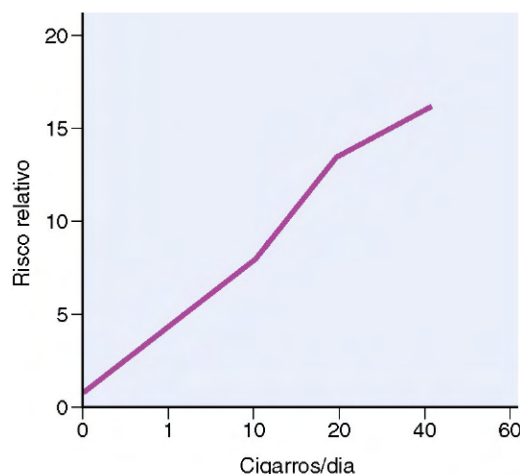


Figura 7-8 O risco de câncer de pulmão é determinado pelo número de cigarros.
(Dados de Stewart BW, Kleihues P [eds]: World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

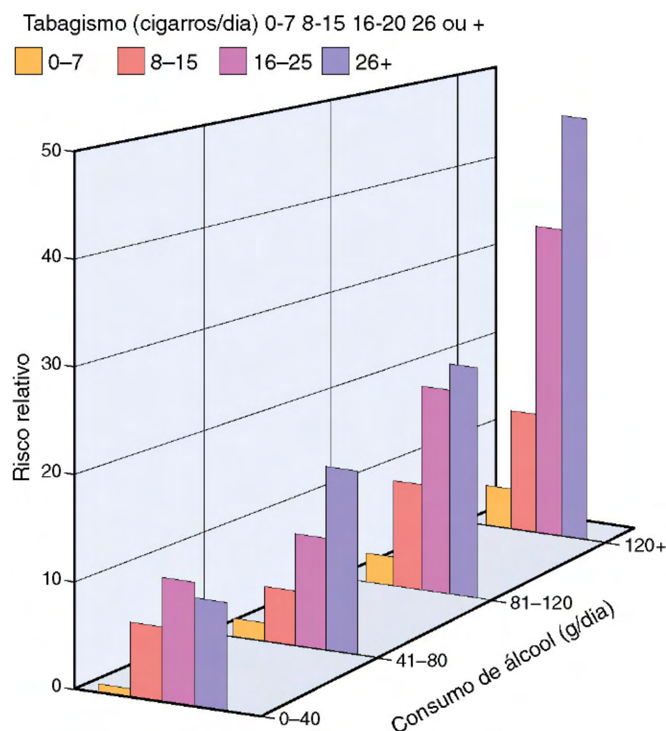


Figura 7-9 Aumento multiplicativo no risco de câncer de laringe a partir da interação entre o tabagismo e o consumo de álcool.
(Dados de Stewart BW, Kleihues P [eds]: World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

crianças. É evidente o prazer provisório que um trago pode dar; no entanto, ele vem acompanhado por um alto preço a longo prazo.

RESUMO

Efeitos do Tabaco na Saúde

- O tabagismo é a maior causa evitável de morte humana.
- O fumo do tabaco contém mais de 2.000 compostos. Entre eles estão a nicotina, que é responsável pela dependência do tabaco, e importantes carcinógenos (principalmente hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas e aminas aromáticas).
- Aproximadamente 90% dos cânceres de pulmão ocorrem em fumantes. O tabagismo também está associado a aumento no risco de neoplasias malignas de boca, laringe, esôfago, estômago, bexiga e rins, bem como algumas formas de leucemia. O abandono do tabagismo reduz o risco de câncer de pulmão.
- O uso de tabaco sem fumaça é uma importante causa de câncer de boca. O tabagismo interage com o etilismo na multiplicação do risco de câncer de boca, laringe e esôfago, e aumenta o risco de câncer de pulmão através da exposição ocupacional ao urânio, amianto e outros agentes.
- O tabagismo é um importante fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose, infarto do miocárdio, doença vascular periférica e doença cerebrovascular. Nos pulmões, além do câncer, o tabagismo predispõe a enfisema, bronquite e doença obstrutiva crônica.
- O tabagismo durante a gravidez aumenta o risco de aborto, parto prematuro e retardo de crescimento intrauterino.

EFEITOS DO ÁLCOOL

O etanol é consumido, pelo menos em parte, por suas propriedades que alteram o humor, mas quando utilizado com moderação seus efeitos são socialmente aceitáveis, não sendo prejudiciais. Quando quantidade excessivs é utilizada, o álcool pode causar importantes danos físicos e psicológicos. Neste capítulo serão descritas as lesões que estão diretamente associadas com o abuso de álcool.

Apesar de toda a atenção direcionada às drogas ilícitas, o abuso do álcool é um perigo mais amplo e afeta muito mais vidas. Cinquenta por cento dos adultos no mundo ocidental ingerem bebidas alcoólicas, e aproximadamente 5-10% sofrem de alcoolismo crônico. Estima-se que *existam mais de 10 milhões de etilistas crônicos nos Estados Unidos e que o consumo de álcool seja responsável por mais de 100.000 mortes por ano.* Cerca de 50% dessas mortes resultam de acidentes causados por motoristas alcoolizados ou por homicídios e suicídios relacionados ao álcool. Aproximadamente 25% dos óbitos relacionados ao etilismo são consequência de cirrose hepática.

Após o consumo, o etanol é absorvido inalterado no estômago e intestino delgado, e em seguida distribui-se a todos os tecidos e fluidos corporais em proporção direta ao nível sanguíneo. Menos de 10% são excretados inalterados na urina, suor e respiração. A quantidade exalada é proporcional ao nível sanguíneo e forma a base para o teste respiratório utilizado para aplicação das leis. Uma concentração de 80 mg/dL no sangue constitui a definição legal de dirigir embriagado na maioria dos estados norte-americanos. Para um indivíduo normal, essa concentração de álcool pode ser alcançada após o consumo de cerca de oito garrafas de cerveja (6-16 g de álcool por garrafa), 340 mL de vinho (9-18 g de álcool por taça) ou 170 mL de uísque (cerca de 11 g de álcool por 30 mL). A sonolência ocorre com 200 mg/dL, o entorpecimento com 300 mg/dL; coma com possível parada respiratória ocorre com níveis mais elevados. A taxa de metabolismo afeta o nível de álcool no sangue. Etilistas crônicos podem tolerar níveis elevados de até 700 mg/dL, o que pode ser parcialmente explicado pelo metabolismo acelerado do etanol causado pelo aumento de cerca de 5-10 vezes na indução do sistema do citocromo P450, discutido a seguir.

A maior parte do álcool no sangue é metabolizada em acetaldeído no fígado por três sistemas enzimáticos: álcool desidrogenase, isoenzimas do citocromo P450 e catalase (Fig. 7-10). Destes, *a principal enzima envolvida no metabolismo de álcool é a álcool desidrogenase*, localizada no citosol dos hepatócitos. Em níveis elevados de álcool no sangue, o sistema microssomal oxidante de etanol também apresenta um papel importante. Esse sistema envolve as enzimas do citocromo P450, em particular a isoforma CYP2E1, localizadas no retículo endoplasmático agranular (REA). A indução de enzimas P450 pelo álcool explica o aumento da suscetibilidade do etilista a outros compostos metabolizados pelo mesmo sistema enzimático, que inclui drogas (como a cocaína e o acetaminofeno), anestésicos, agentes carcinogênicos e solventes industriais. É importante salientar que, quando o álcool está presente no sangue em concentrações elevadas, ele compete com outros substratos CYP2E1 e pode retardar o catabolismo de outras drogas, potencializando assim seus efeitos. A catalase é menos importante, sendo responsável por aproximadamente 5% do metabolismo do álcool. O acetaldeído produzido por esses sistemas é convertido de acetaldeído desidrogenase em acetato, que então é utilizado na cadeia respiratória mitocondrial.

Diversos efeitos tóxicos podem resultar do metabolismo do etanol. Neste capítulo são listados apenas os mais importantes:

- *A oxidação do álcool pelo álcool desidrogenase provoca uma diminuição da nicotinamida adenina dinucleotídeo* (NAD^+) e um aumento em NADH (a forma reduzida de NAD^+). A NAD^+ é necessária para a oxidação dos ácidos graxos no fígado. Sua deficiência é a principal causa de *acúmulo de gordura* no fígado de etilistas. O aumento na relação NADH/NAD em etilistas também provoca acidose lática.
- O acetaldeído possui diversos efeitos tóxicos e pode ser responsável por alguns dos efeitos agudos do álcool. O metabolismo do acetaldeído difere entre as populações por causa da variação genética. De forma mais notável, cerca de 50% dos asiáticos expressam uma forma defeituosa de acetaldeído desidrogenase. Após a ingestão de álcool, essas pessoas apresentam rubor, taquicardia e hiperventilação devido ao acúmulo de acetaldeído.
- *O metabolismo do etanol no fígado através do CYP2E1 produz espécies reativas de oxigênio e causa peroxidação lipídica das membranas plamáticas.* No entanto, os mecanismos exatos responsáveis pela lesão celular induzida pelo álcool ainda não foram bem definidos.
- O álcool pode causar liberação de endotoxinas (lipopolissacarídeos), um produto de bactérias Gram-negativas da flora intestinal. A endotoxina estimula a liberação do fator de necrose tumoral (TNF) e de outras citocinas de macrófagos e células de Kupffer, circulantes no fígado, causando lesão celular.

Os efeitos adversos do abuso de álcool podem ser categorizados em agudos ou crônicos. O *etilismo agudo* exerce os seus efeitos

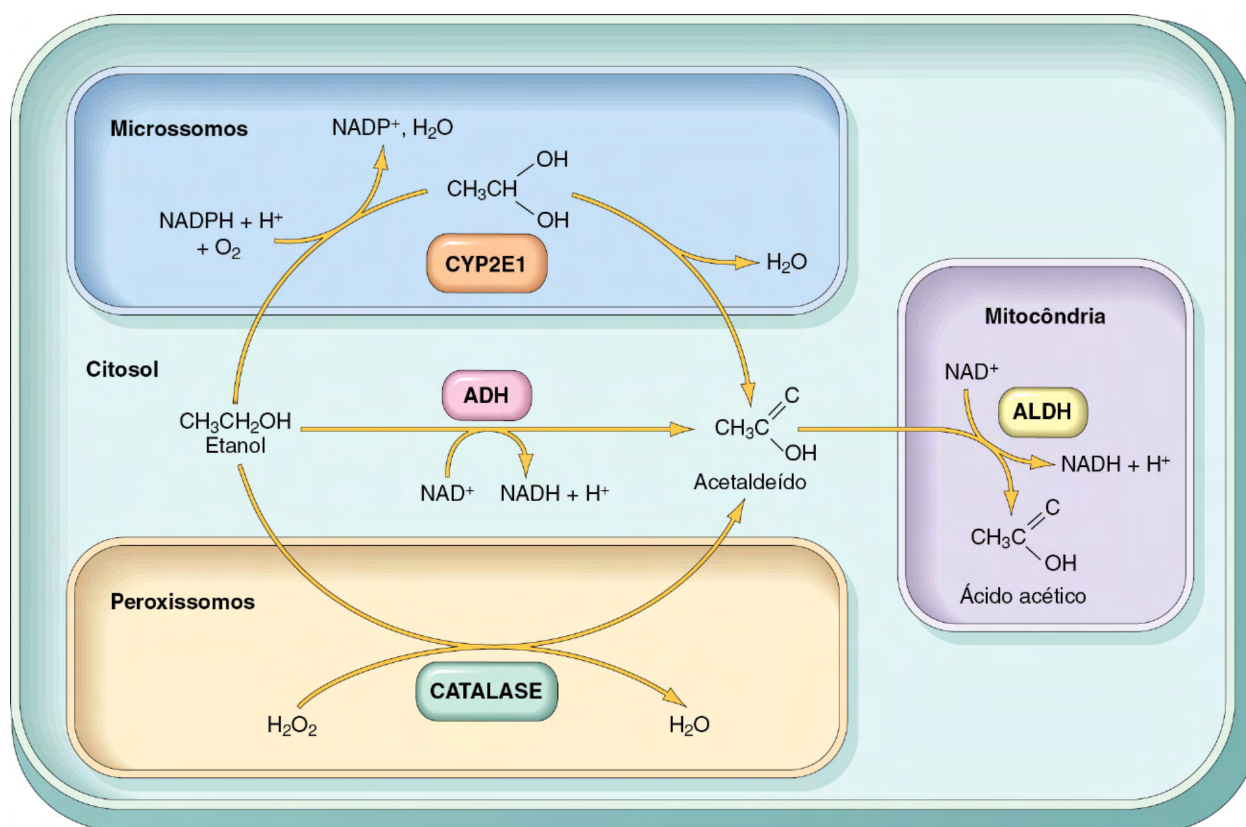


Figura 7-10 Metabolismo do etanol: oxidação do etanol para o acetaldeído por três vias diferentes e a produção do ácido acético. Observe que a oxidação pelo álcool desidrogenase (ADH) ocorre no citosol; o sistema citocromo P450 e sua isoforma CYP2E1 estão localizados no retículo endoplasmático (microssomas), e a catalase está localizada nos peroxissomos. A oxidação da acetaldeído pela aldeído desidrogenase (ALDH) ocorre na mitocôndria. *(Dados de Parkinson A: Biotransformation of xenobiotics. In Klassen CD [ed]: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th ed. New York, McCraw-Hill, 2001, p.133.)*

principalmente sobre o sistema nervoso central, mas também pode induzir a lesões hepáticas e gástricas reversíveis. Mesmo com a ingestão moderada de álcool, múltiplas gotículas de gordura acumulam-se no citoplasma dos hepatócitos (*alterações gordurosas ou esteatose hepática*). A lesão gástrica ocorre sob a forma de *ulceração e gastrite aguda*. No SNC, o álcool é um depressor que afeta primeiramente as estruturas subcorticais que modulam a atividade cortical cerebral. Consequentemente há estimulação e desordem no comportamento cortical, motor e intelectual. Em níveis sanguíneos progressivamente maiores, os neurônios corticais, e posteriormente os centros medulares inferiores, são deprimidos, incluindo aqueles que regulam a respiração. A parada respiratória pode ocorrer em seguida.

O *etilismo crônico* não afeta somente o fígado e o estômago, mas praticamente todos os outros órgãos e tecidos. Os etilistas crônicos sofrem de morbidade significativa e apresentam menor tempo de vida, que está relacionado principalmente a danos no fígado, trato gastrointestinal, SNC, sistema cardiovascular e pâncreas.

- O *fígado* é o local principal da lesão crônica. Além das alterações gordurosas, mencionadas anteriormente, o etilismo crônico causa hepatite alcoólica e cirrose (Capítulo 15). A cirrose está associada à hipertensão porta e a aumento no risco de carcinoma hepatocelular.
- No *trato gastrointestinal*, o etilismo crônico pode causar hemorragia maciça proveniente de gastrite, úlcera gástrica ou varizes esofágicas associadas a cirrose, podendo ser fatal.
- A deficiência de tiamina é comum em pacientes etilistas crônicos, e os principais achados resultantes dessa deficiência são as *neuropatias periféricas* e a *síndrome de Wernicke-Korsakoff* (Tabela 7-9 e Capítulo 22). Também pode ocorrer atrofia cerebral, degeneração cerebelar e neuropatia óptica.
- O álcool possui diversos efeitos sobre o sistema cardiovascular. Uma lesão no miocárdio pode produzir miocardiopatia congestiva dilatada (*miocardiopatia alcoólica*), discutida no Capítulo 10. Quantidades moderadas de álcool (uma dose por dia) foram relacionadas a aumento dos níveis séricos das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e à inibição da agregação plaquetária, protegendo assim contra uma doença cardíaca coronariana. No entanto, o consumo pesado de álcool com lesões hepáticas presentes resulta na redução dos níveis de HDL, aumentando a probabilidade de doença cardíaca coronariana. O etilismo crônico também está associado ao aumento da incidência de hipertensão.
- A ingestão excessiva de álcool aumenta o risco de *pancreatite aguda e crônica* (Capítulo 16).
- O uso do álcool durante a gravidez (mesmo declarado em pequena quantidade) pode causar a *síndrome alcoólica fetal*. Ela consiste em microcefalia, retardo no crescimento e anormalidades faciais no recém-nascido, com redução das funções mentais à medida que a criança cresce. É difícil estabelecer a quantidade de consumo de álcool que pode provocar a síndrome alcoólica fetal, mas o consumo durante o primeiro trimestre de gravidez é particularmente nocivo.
- O consumo crônico de álcool está associado ao aumento na incidência de câncer de boca, esôfago, fígado e, possivelmente, câncer de mama em mulheres. Os mecanismos dos efeitos carcinogênicos são incertos.

- O etanol é uma fonte substancial de energia (calorias vazias), frequentemente consumido em detrimento dos alimentos. Dessa forma, o etilismo é associado a desnutrição e deficiências nutricionais, principalmente de vitaminas do complexo B.

RESUMO

Álcool — Metabolismo e Efeitos na Saúde

- O etilismo agudo causa sonolência em níveis sanguíneos de aproximadamente 200 mg/dL. Estupor e coma podem se desenvolver em níveis mais elevados.
- O álcool é oxidado em acetaldeído no fígado pela álcool desidrogenase, pelo sistema do citocromo P450 e pela catalase, que apresenta menor importância. O acetaldeído é convertido em acetato nas mitocôndrias e utilizado na cadeia respiratória.
- A oxidação de álcool pela álcool desidrogenase esgota a NAD, levando ao acúmulo de gordura no fígado e à acidose metabólica.
- Os principais efeitos do alcoolismo crônico são fígado gorduroso, hepatite alcoólica e cirrose, que levam à hipertensão portal e aumentam o risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.
- O alcoolismo crônico pode causar hemorragias decorrentes de gastrite, úlcera gástrica, neuropatia periférica associada à deficiência de tiamina e cardiomiopatia alcoólica, aumentando o risco do desenvolvimento de pancreatite aguda e crônica.
- O etilismo crônico é um fator de risco para câncer de boca, esôfago e laringe. O risco é muito maior em indivíduos que utilizam o fumo do tabaco concomitante ou o uso de tabaco sem fumaça.

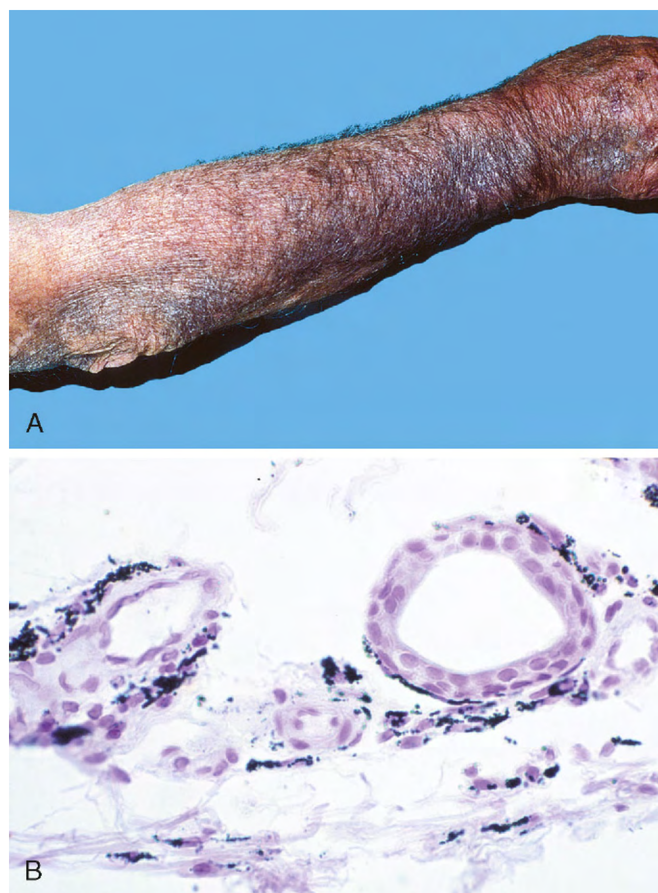


Figura 7-11 Reação adversa à minociclina, um derivado da tetraciclina de longa duração. **A,** Pigmentação difusa azul-acinzentada do antebraço, secundária à administração da minociclina. **B,** Deposição de partículas de metabólitos da droga/ferro/pigmento de melanina na derme

(A e B, Cortesia do Dr. Zsolt Argenyi, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)

LESÃO POR DROGAS TERAPÊUTICAS E ABUSO DE DROGAS

Lesão por Drogas Terapêuticas: Reações Adversas às Drogas

As reações adversas às drogas (RAD) referem-se aos efeitos indesejáveis após a administração de um medicamento em situação terapêutica convencional. Essas reações são extremamente comuns na prática médica, e acredita-se que afetem 7-8% dos pacientes internados em um hospital. Aproximadamente 10% dessas reações são fatais. A Tabela 7-5 lista os achados patológicos mais comuns nas reações adversas às drogas e os medicamentos envolvidos com maior frequência. Como pode ser observado na tabela, muitos dos fármacos envolvidos nas reações adversas às drogas (como os agentes antineoplásicos) são altamente potentes e as reações adversas constituem um risco calculado para que a dose assuma o efeito terapêutico máximo. As drogas comumente utilizadas, como as tetraciclinas de longa duração, são utilizadas para tratar diversas condições, incluindo a acne, que pode produzir reações localizadas ou sistêmicas (Fig. 7-11). Como são amplamente utilizados, os estrogênios e os contraceptivos orais (COs) são discutidos a seguir em mais detalhes. Além disso, o acetaminofeno e a aspirina, medicamentos normalmente adquiridos sem receita médica, são causas importantes de superdosagem acidental ou intencional e, por isso, merecem comentário especial.

Estrogênios Exógenos e Contraceptivos Orais

Estrôgenios Exógenos. A terapia com estrogênios, antes utilizada principalmente para os sintomas perturbadores da menopausa (p. ex., os fogachos), tem sido amplamente utilizada em mulheres na pós-menopausa, com ou sem adição de progestina, para prevenir ou retardar a progressão da osteoporose (Capítulo 20) e para reduzir a probabilidade de infarto do miocárdio. Essa terapia é chamada de *terapia de reposição hormonal* (TRH). Dado o fato de que o hiperestrinismo endógeno aumenta o risco de carcinoma do endométrio, e provavelmente o carcinoma da mama, há uma preocupação compreensível sobre a utilização dessa terapia. O principal foco de controvérsia é o benefício potencial da TRH como proteção contra a doença isquêmica do miocárdio. *Dados recentes confirmaram os efeitos adversos da TRH sobre as neoplasias malignas do endométrio e mama, mas não suportam a visão de que a TRH ofereça proteção contra a cardiopatia isquêmica.* Este capítulo disponibiliza um resumo dos principais efeitos adversos da TRH.

- Os resultados de estudos randomizados controlados demonstraram que a *TRH apenas com estrogênio aumenta o*

Tabela 7-5 Algumas Reações a Medicamentos Comuns e seus Agentes

Reação	Principais Agentes
Discrasias Sanguíneas*	
Granulocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia	Agentes antineoplásicos, imunossupressores e cloranfenicol
Anemia hemolítica, trombocitopenia	Penicilina, metildopa, quinidina
Cutânea	
Urticária, máculas, pápulas, vesículas, petéquias, dermatite esfoliativa, erupção fixa por drogas, pigmentação anormal	Agentes antineoplásicos, sulfonamidas, hidantoína, alguns antibióticos e diversos outros agentes
Cardíaca	
Arritmias	Teofilina, hidantoína
Miocardiopatias	Dexorrubicina, daunorrubicina
Renal	
Glomerulonefrite	Penicilina
Necrose tubular aguda	Antibióticos aminoglicosídeos, cicosplorina, anfotericina B
Doença tubulointersticial com necrose papilar	Fenacetina, salicilatos
Pulmonar	
Asma	Salicilatos
Pneuminite aguda	Nitrofurantoína
Fibrose intertiscial	Bussulfano, nitrofurantoína, bleomicina
Hepática	
Alteração gordurosa	Tetraciclina
Dano hepatocelular difuso	Halotano, isoniazida, acetaminofeno
Colestase	Clorpromazina, estrogênio, agentes contraceptivos
Sistêmica	
Anafilaxia	Penicilina
Síndrome do lúpus eritematoso (lúpus induzido por drogas)	Hidralazina, procainamida
Sistema Nervoso Central	
Zumbido e tontura	Salicilatos
Reação distônica aguda e síndrome parkinsoniana	Antipsicóticos de fenotiazina
Depressão respiratória	Sedativos

*Características presentes em quase metade de todas as mortes relacionadas a medicamentos.

risco de câncer endometrial. Por unanimidade, a terapia de estrogênio aumenta o risco de *carcinoma endometrial* em 3-6 vezes após cinco anos de utilização, e mais de 10 vezes após 10 anos. No entanto, o risco é drasticamente reduzido ou eliminado quando as progestinas são adicionadas ao regime terapêutico. Por outro lado, a TRH a longo prazo com estrogênios e progestinas está associada ao risco aumentado de *câncer de mama*. É importante salientar que essas descobertas levaram a uma diminuição no número de prescrições da TRH em 16 milhões de mulheres, em 2001, e em seis milhões em 2006. Esse declínio foi acompanhado por uma diminuição aparente no número de neoplasias malignas de mama diagnosticadas. É decepcionante constatar que, em três anos de seguimento após a interrupção da TRH com estrogênio e progestina, as mulheres que receberam esses hormônios continuaram a desenvolver o câncer de mama em taxa aumentada.

- A TRH com estrogênio (com ou sem progestina) aumenta o risco de *tromboembolismo*, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e acidente vascular cerebral, por múltiplas vezes. O aumento é mais pronunciado durante os primeiros dois anos de tratamento e em associação com outros fatores de risco, como a imobilização ou as mutações do fator V ou da protrombina.
- Os estrogênios e as progestinas aumentam os níveis sanguíneos de lipoproteína de alta densidade e diminuem os níveis da lipoproteína de baixa densidade. Com base nos dados epidemiológicos retrospectivos, acreditava-se que a TRH seria benéfica na proteção contra aterosclerose e doença cardíaca isquêmica. No entanto, grandes estudos prospectivos bem controlados não demonstraram efeito protetor da TRH sobre o risco de infarto do miocárdio.

Contraceptivos Orais. Embora os contraceptivos orais venham sendo utilizados há mais de 35 anos, ainda continua o conflito entre a sua segurança e os seus efeitos adversos. Eles quase sempre contêm estradiol sintético e quantidade variável de progestina ("contraceptivos orais de combinação"), mas algumas formulações contêm apenas progestinas. Os contraceptivos orais atualmente prescritos contêm quantidade menor de estrogênios (menos de 50 μg/dia) e claramente apresentam menos efeitos colaterais do que as formulações mais antigas. Por isso, os resultados dos estudos epidemiológicos devem ser interpretados no contexto da posologia. No entanto, há evidências razoáveis para suportar as seguintes conclusões:

- *Carcinoma de mama*. A opinião prevalente é que os contraceptivos orais não causam aumento no risco do câncer de mama.

- *Câncer de endométrio e ovário*. Os contraceptivos orais apresentam efeito protetor contra esses tumores.
- *Câncer cervical*. Os contraceptivos orais podem aumentar o risco de carcinomas do colo uterino em mulheres infectadas com o papilomavírus humano, embora não esteja claro se o risco aumentado resulta da atividade sexual.
- *Tromboembolismo.* A maioria dos estudos indica que os contraceptivos orais, incluindo as formulações mais recentes com baixa dose (inferior a 50 μg de estrogênio), estão associados com risco 3-6 vezes maior de trombose venosa e tromboembolismo pulmonar resultante da síntese hepática aumentada dos fatores de coagulação. Esse risco pode ser ainda maior com os novos contraceptivos orais de "terceira geração", que contêm progestinas sintéticas, particularmente em mulheres que são portadoras da mutação do fator V de Leiden. No entanto, para colocar essa complicação dentro do contexto, o risco do tromboembolismo associado à utilização dos contraceptivos orais é cerca de 2-6 vezes menor do que o risco do tromboembolismo associado à gravidez.
- *Doença cardiovascular*. Há considerável incerteza sobre o risco de aterosclerose e infarto do miocárdio em usuárias de contraceptivos orais. Parece que os contraceptivos orais não aumentam o risco de doença arterial coronariana em mulheres com menos de 30 anos ou em mulheres mais velhas que não são tabagistas, mas o risco aumenta cerca de duas vezes em mulheres tabagistas com idade superior a 35 anos.
- *Adenoma hepático*. Há uma associação bem definida entre a utilização de contraceptivos orais e esse raro tumor benigno hepático, especialmente em mulheres mais velhas que utilizaram contraceptivos orais por períodos prolongados. O tumor aparece como uma grande massa solitária e bem encapsulada.

Obviamente, os prós e os contras dos contraceptivos orais devem ser observados no contexto de sua ampla aplicabilidade e aceitação como forma de contracepção que protege contra uma gravidez indesejada.

Acetaminofeno

Em doses terapêuticas, o acetaminofeno, um analgésico e antipirético largamente utilizado e adquirido sem receita, é predominantemente conjugado no fígado com glicuronídeo ou sulfato. Cerca de 5% ou menos são metabolizados para NAPQI (*N*-acetil-p-benzoquinoneimina) através do sistema hepático P450. No entanto, em doses muito elevadas, *a NAPQI se acumula, levando à necrose hepática centrolobular*. O mecanismo de lesões produzidas pela NAPQI inclui (1) ligação covalente a proteínas hepáticas e (2) depleção de glutationa reduzida (GSH). A depleção de GSH torna os hepatócitos mais suscetíveis à morte celular causada por espécies reativas de oxigênio. A janela entre a dose terapêutica usual (0,5 g) e a dose tóxica (15-25 g) é grande; a droga normalmente é muito segura. No entanto, ocorre superdosagem acidental em crianças, e as tentativas de suicídio utilizando o acetominofeno não são incomuns, especialmente no Reino Unido. A toxicidade começa com náuseas, vômitos, diarreia e, às vezes, choque, seguida em alguns dias pelo aparecimento de icterícia. A superdosagem com acetaminofeno pode ser tratada na fase inicial através da administração de *N*-acetilcisteína, que restaura a GSH. Com superdoses graves, ocorre insuficiência hepática, e a necrose centrolobular pode se estender e envolver lóbulos inteiros. Nesses casos, os pacientes muitas vezes exigem transplante de fígado para sobreviver. Alguns pacientes também apresentam evidência de dano renal concomitante.

Aspirina (Ácido Acetilsalicílico)

Superdosagem de aspirina pode resultar da ingestão acidental por crianças pequenas ou tentativas de suicídio em adultos. As principais consequências adversas são metabólicas, com poucas alterações morfológicas. Inicialmente, *desenvolve-se alcalose respiratória seguida por acidose metabólica* que frequentemente se torna fatal. Doses fatais podem ser mínimas, como 2-4 g em crianças e 10-30 g em adultos, porém foi relatada sobrevivência após doses cinco vezes maiores.

A *toxicidade crônica por aspirina* (salicilismo) pode se desenvolver em pessoas que tomam 3 g ou mais diariamente (dose utilizada para tratar condições inflamatórias crônicas). O salicilismo crônico manifesta-se por *vertigem, cefaleia, zumbido nos ouvidos* (*tinido*), *dificuldade de audição, confusão mental, sonolência, náuseas, vômitos e diarreia*. As alterações no sistema nervoso central podem evoluir para convulsões e coma. As consequências morfológicas de salicilismo crônico são variadas. Na maioria das vezes, há uma gastrite erosiva aguda (Capítulo 14), que pode produzir hemorragia gastrointestinal (pequena ou extensiva) e levar a ulceração gástrica. Uma tendência hemorrágica pode aparecer simultaneamente com a toxicidade crônica, pois a aspirina inibe irreversivelmente a cicloxigenase plaquetária e bloqueia a capacidade de produzir o tromboxano A_2, um ativador da agregação plaquetária. Petéquias hemorrágicas podem aparecer na pele e vísceras internas, e a hemorragia proveniente das ulcerações gástricas pode ser intensa.

As misturas analgésicas registradas de aspirina e fenacetina ou o seu metabólito ativo, o acetaminofeno, quando tomadas durante vários anos pode provocar nefrite tubulointersticial com necrose papilar renal. Essa entidade clínica é denominada *nefropatia analgésica* (Capítulo 13).

Lesão por Agentes Tóxicos Não Terapêuticos (Abuso de Drogas)

O abuso de drogas geralmente envolve o uso de substâncias que alteram o pensamento, e vai além das normas terapêuticas ou sociais. A dependência de drogas e a superdosagem (*overdose*) são graves problemas de saúde pública. As drogas comuns de abuso estão listadas na Tabela 7-6. Neste capítulo serão abordadas a cocaína, a heroína e a maconha, com breve menção a algumas outras drogas.

Cocaína

Em 2008, o National Survey on Drug Use and Health estimou que havia 1,9 milhão de usuários de cocaína nos Estados Unidos, dos quais aproximadamente 15-20% eram usuários de *crack*. A sua utilzação é maior em adultos entre 18-25 anos de idade, dos quais 1,5% disseram ter consumido cocaína no último mês. A cocaína é extraída a partir das folhas da planta de coca, e geralmente preparada como pó solúvel em água, denominado hidrocloreto de cocaína. Quando vendida nas ruas é liberalmente diluída com pó de talco, lactose ou outras substâncias semelhantes. A cristalização do alcaloide puro proveniente do hidrocloreto de cocaína rende pedras de *crack* (assim chamado por causa do barulho de estalo que faz quando é aquecido). As ações farmacológicas da cocaína e do *crack* são idênticas, porém o *crack* é muito mais potente. Ambas as formas podem ser inaladas, tragadas (após a mistura com o tabaco), ingeridas ou injetadas por via subcutânea ou intravenosa.

A cocaína produz sensação de intensa euforia e agilidade mental, tornando-se uma das drogas que mais causam dependência.

Tabela 7-6 Drogas de Abuso Comuns

Classe	Alvo Molecular	Exemplos
Narcóticos opioides	Receptor opioide mu (agonista)	Heroína, hidromorfona (Dilaudid®) Oxicodona Metadona (Dolofine®)
Sedativos hipnóticos	Receptor $GABA_A$ (agonista)	Barbitúricos Etanol Metaqualona (Qaalude®) Glutetimida (Doriden®) Etclorvinol (Placydil®)
Estimulantes psicomotores	Transportador de dopamina (antagonista) Receptores de serotonina (toxicidade)	Cocaína Anfetamina 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (isto é, *ecstasy*')
Drogas semelhantes à fenciclidina	Canal dos receptores NMDA do glutamato (antagonista)	Fenciclidina (PCP) (isto é, "pó de anjo") Cetamina
Canabinoides	Receptores de canabinoides CBI (agonista)	Maconha Haxixe
Nicotina	Receptor de acetilcolina nicotínica (agonista)	Produtos do tabaco
Alucinógenos	Receptores de 5-TH_2 de serotonina (agonista)	Dietilamida do ácido lisérgico (LSD) Mescalina Psilocibina

CBI, receptor canabinoide tipo I; GABA, ácido γ-aminobutírico; 5-TH_2, 5-hidroxitriptamina; NMDA, *N*-metil-D-aspartato; PCP, I-(I-fenilciclo-hexil)piperidina.
Dados de Hyman SE: A 28-year-old man addicted to cocaine. *JAMA* 286:2586, 2001.

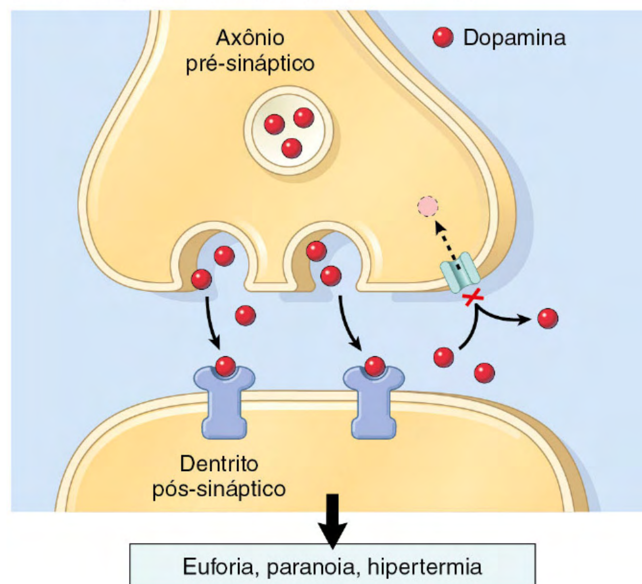
Animais experimentais pressionam uma alavanca mais de 1.000 vezes e renunciam à alimentação e à bebida para obter a droga. Em usuários de cocaína, embora a dependência física não ocorra, a dependência psicológica é profunda. Desejos intensos são particularmente graves nos primeiros meses após a abstinência e podem ser recorrentes por diversos anos. A *overdose* aguda produz convulsões, arritmias cardíacas e parada respiratória. A seguir estão as mais importantes manifestações de toxicidade de cocaína:

- *Efeitos cardiovasculares*. Os efeitos físicos mais graves de cocaína estão relacionados a sua ação aguda sobre o sistema cardiovascular. A cocaína é um agente simpaticomimético (Fig. 7-12), tanto no sistema nervoso central, onde bloqueia a recaptação de dopamina, quanto nas terminações nervosas adrenérgicas, onde bloqueia a recaptação da adrenalina e noradrenalina, enquanto estimula a liberação pré-sináptica da noradrenalina. O efeito final é o acúmulo desses neurotransmissores nas sinapses, resultando na estimulação excessiva, que se manifesta por *taquicardia, hipertensão arterial e vasoconstrição periférica*. A cocaína também induz *isquemia miocárdica* (cuja base é multifatorial) causando *vasoconstricção da artéria coronária* e promovendo a formação de trombo ao facilitar a agregação das plaquetas. O tabagismo potencializa o vasoespasmo coronariano induzido pela cocaína. Assim, pelo seu duplo efeito, causando aumento das necessidades de oxigênio para o miocárdio através de sua ação simpaticomimética e ao mesmo tempo reduzindo o fluxo de sangue coronariano, a cocaína desencadeia frequentemente a isquemia do miocárdio, que pode levar a um infarto do miocárdio. A cocaína também pode precipitar *arritmias letais* por aumentar a atividade simpática, bem como por interromper o transporte normal dos íons (K^+, Ca^{2+}, Na^+) para o miocárdio. Esses efeitos tóxicos não estão necessariamente relacionados com a dose, e um evento fatal pode ocorrer em indivíduo que utiliza a cocaína pela primeira vez, o que é tipicamente "apenas" uma dose que altera o humor.
- *Efeitos no sistema nervoso central*. Os achados mais comuns do SNC são a hiperpirexia (que se acredita ser causada por aberrações das vias dopaminérgicas que controlam a temperatura do corpo) e as convulsões.
- *Efeitos na gravidez*. Em gestantes, a cocaína pode causar redução do fluxo sanguíneo para a placenta, resultando em hipóxia fetal e aborto espontâneo. O desenvolvimento neurológico pode ser prejudicado no feto de uma grávida usuária crônica de drogas.
- *Uso crônico de cocaína.* O uso crônico pode causar (1) perfuração do septo nasal em usuários que cheiram, (2) diminuição da capacidade de difusão pulmonar em usuários que inalam a fumaça e (3) desenvolvimento de miocardiopatia dilatada.

Heroína

A heroína é um opioide derivado da planta da papoula, que causa dependência e está intimamente relacionado com a morfina. Seus efeitos são ainda mais prejudiciais do que os da cocaína. Contudo, estima-se que cerca de quatro milhões de pessoas nos Estados Unidos utilizaram heroína pelo menos uma vez e que, em 2008, mais de 400.000 pessoas utilizaram essa droga em algum momento durante o ano. Quando é vendida nas ruas, a heroína está misturada (diluída) com um agente (normalmente talco ou quinina); assim, o tamanho da dose não somente é variável, mas também em geral desconhecida para o comprador. A heroína, juntamente com quaisquer substâncias contaminantes, geralmente é autoadministrada por via intravenosa ou subcutânea. Os efeitos são variados e incluem euforia, alucinações, sonolência e sedação. A heroína apresenta ampla variedade de efeitos adversos físicos que podem ser categorizados de acordo com sua etiologia em (1) ação farmacológica do agente, (2) reações aos agentes do corte ou contaminantes misturados, (3) reações de hipersensibilidade à droga ou aos seus adulterantes e (4) doenças contraídas através de agulhas compartilhadas. Alguns dos efeitos adversos mais importantes da heroína são os seguintes:

- *Morte súbita*. A morte súbita, geralmente relacionada com a superdosagem, é um risco sempre presente porque a pureza da droga em geral não é conhecida e pode variar de 2-90%.



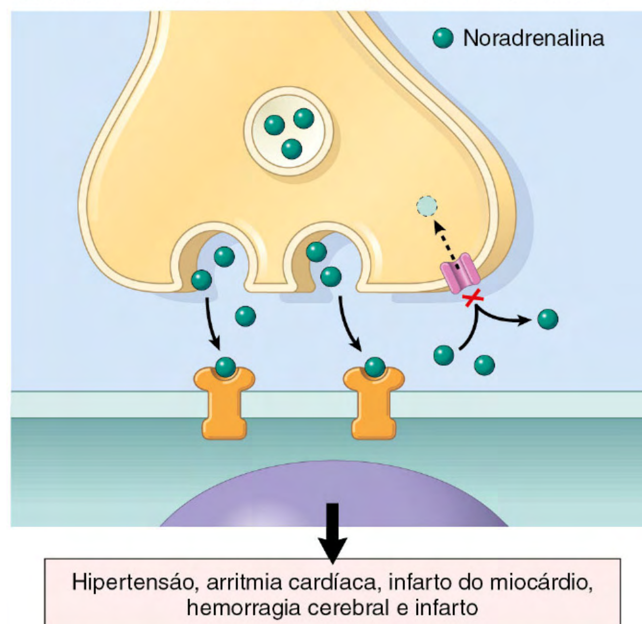


Figura 7-12 O efeito da cocaína na neurotransmissão. A droga inibe a recaptação dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina nos sistemas nervoso central e periférico.

Nos Estados Unidos, estima-se que a incidência anual de morte súbita entre os usuários crônicos esteja entre 1-3%. A morte súbita pode ocorrer devido à perda de tolerância da droga, por exemplo, após um período de encarceramento (prisão). Os mecanismos de morte incluem depressão respiratória profunda, arritmias, parada cardíaca e edema pulmonar.

- *Doença pulmonar*. As complicações pulmonares incluem o edema, a embolia séptica, o abscesso pulmonar, as infecções oportunistas e o granuloma de corpo estranho, provenientes do talco e outros adulterantes. Embora os granulomas ocorram principalmente nos pulmões, também podem ser encontrados no baço, no fígado e nos linfonodos que drenam para os membros superiores. Ao exame sob luz polarizada, muitas vezes destacam-se os cristais de talco às vezes presos dentro de células gigantes de corpo estranho.
- *Infecções*. As complicações infecciosas são comuns. Os locais mais comumente afetados são a pele e o tecido subcutâneo, válvulas cardíacas, fígado e pulmões. Em uma série de pacientes dependentes internados no hospital, mais de 10% tinham endocardite, que muitas vezes toma uma forma distinta, envolvendo válvulas do lado direito do coração, particularmente a tricúspide. A maioria dos casos é causada por *Staphylococcus aureus*, mas os fungos e uma multiplicidade de outros organismos também têm sido implicados. A hepatite viral é a infecção mais comum entre os toxicodependentes, sendo adquirida através do compartilhamento de agulhas infectadas. Nos Estados Unidos, essa prática conduziu também a uma incidência muito elevada de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em usuários de drogas intravenosas.
- *Lesões de pele*. As lesões cutâneas são provavelmente o sinal revelador mais frequente do vício em heroína. As alterações agudas incluem abscessos, celulite e ulcerações devidas a injeções subcutâneas. As cicatrizes nos locais da injeção, a hiperpigmentação sobre as veias comumente utilizadas e as veias trombosadas são as sequelas usuais das inoculações intravenosas repetidas.
- *Problemas renais*. A doença renal é um perigo relativamente comum. As duas formas encontradas com maior frequência são a amiloidose (geralmente secundária a infecções cutâneas) e a glomeruloesclerose focal, as quais induzem proteinúria elevada e síndrome nefrótica.

Maconha

A maconha ou "bagulho" é a droga ilegal mais consumida. A partir de 2008, estimou-se que mais de 100 milhões de pessoas nos Estados Unidos tinham utilizado maconha durante a vida; mais de 15 milhões de pessoas (6,1% da população) admitiram o consumo durante o mês anterior. A maconha é feita a partir das folhas da planta *Cannabis sativa*, que contêm a substância psicoactiva Δ^9-tetraidrocanabinol (THC). Quando a maconha é utilizada através do fumo, cerca de 5-10% do teor de THC é absorvido. Apesar de inúmeros estudos, a questão central de a droga possuir efeitos adversos físicos e funcionais persistentes ainda permanece não resolvida. Alguns dos efeitos indesejáveis anedóticos podem ser reações alérgicas ou idiossincráticas, ou estão possivelmente relacionados aos contaminantes adicionados no preparo, e não pelos efeitos farmacológicos da maconha. Por outro lado, os efeitos benéficos da THC incluem a sua capacidade para diminuir a pressão intraocular no glaucoma e a tentativa de combater a náusea intratável secundária à quimioterapia do câncer.

As consequências orgânicas e funcionais sobre o SNC de indivíduos que fumam maconha têm recebido uma observação minuciosa. O consumo da maconha é bem reconhecido por distorcer a percepção sensorial e prejudicar a coordenação motora, mas esses efeitos agudos geralmente desaparecem em 4-5 horas. Com o uso contínuo, essas alterações podem progredir para debilidades cognitivas e psicomotoras, como a incapacidade de medir tempo, velocidade e distância. Entre os adolescentes, a desvalorização dessas alterações, muitas vezes, leva a acidentes de automóvel. A maconha aumenta a frequência cardíaca e, às vezes, a pressão sanguínea, podendo causar angina em pessoa com doença arterial coronariana.

Os pulmões são afetados pelo consumo crônico da maconha; laringite, faringite, bronquite, tosse, rouquidão e sintomas semelhantes à asma já foram descritos, juntamente com obstrução leve, porém significativa, das vias aéreas. O cigarro de maconha, em comparação com um cigarro de tabaco, está associado a um aumento de três vezes na quantidade de alcatrão inalado e retido nos pulmões, provavelmente como consequência da inalação mais profunda e maior tempo na retenção da respiração.

Outras Drogas Ilícitas

A variedade de drogas que já foram experimentadas por indivíduos que buscam "novas experiências" (altos, baixos, "experiências fora do corpo") é inacreditável. Essas drogas incluem vários estimulantes, depressivos, analgésicos e alucinógenos. Entre estes estão o PCP 1-(1-fenilciclo-hexil)piperidina ou fenciclidina e a cetamina (agentes anestésicos relacionados); a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) — o alucinógeno mais potente conhecido; o *ecstasy*, que é o 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), e a oxicodona (um opiáceo). São poucos conhecidos os efeitos deletérios a longo prazo de qualquer um desses agentes. Os efeitos agudos do LSD são imprevisíveis e relacionados ao humor, afeto, pensamento e, algumas vezes, leva a comportamentos bizarros e perigosos. O uso crônico do *ecstasy* pode esgotar a serotonina do SNC, podendo levar a distúrbios do sono, depressão, ansiedade e comportamento agressivo.

RESUMO

Lesões Causadas por Drogas

- Lesões por drogas podem ser causadas por medicamentos terapêuticos (reações adversas ao fármaco) ou agentes não terapêuticos (abuso de drogas).
- Agentes antineoplásicos, tetraciclinas de longa duração e outros antibióticos, formulações da terapia de reposição hormonal (TRH) e contraceptivos orais, acetaminofeno e aspirina são as drogas mais frequentemente envolvidas.
- A TRH aumenta o risco de câncer de endométrio e mama, e de tromboembolismo, mas não confere proteção contra a doença cardíaca isquêmica. Os contraceptivos orais apresentam efeito protetor contra o câncer de endométrio e ovário, porém aumentam o risco de tromboembolismo e adenomas hepáticos.
- Superdosagem de acetaminofeno pode causar necrose hepática centrolobular, levando à insuficiência hepática. O tratamento precoce com agentes que restauram níveis de GSH pode limitar a toxicidade. A aspirina bloqueia a produção de tromboxano A_2, o que pode produzir ulceração gástrica e hemorragia.
- As drogas mais comuns de abuso incluem sedativos hipnóticos (barbitúricos, etanol), estimulantes psicomotores (cocaína, anfetaminas, *ecstasy*), narcóticos opioides (heroína, metadona, oxicodona), alucinógenos (LSD, mescalina) e os canabinoides (maconha e haxixe).

LESÃO POR AGENTES FÍSICOS

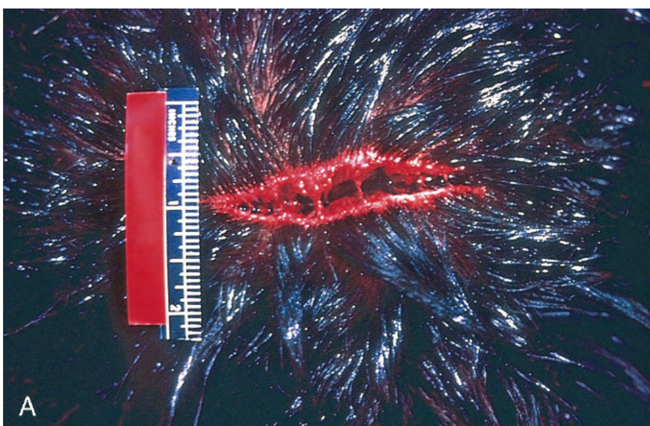
As lesões induzidas por agentes físicos são divididas nas seguintes categorias: trauma mecânico, lesão térmica, lesão elétrica e lesão produzida por radiação ionizante. Cada tipo é considerado separadamente.

Trauma Mecânico

As forças mecânicas podem causar uma variedade de formas de lesões. O tipo de lesão depende do formato do objeto de colisão, da quantidade de energia dissipada no momento do impacto e dos tecidos ou órgãos que suportam o impacto. As lesões ósseas e na cabeça resultam em dano único e são discutidas no Capítulo 22. Todos os tecidos moles reagem similarmente a forças mecânicas, e os padrões de lesão podem ser divididos em abrasões, contusões, lacerações, feridas incisas e feridas puntiformes (Fig. 7-13).

MORFOLOGIA

Uma **abrasão** é uma ferida produzida pela raspagem ou fricção da superfície da pele, resultando na remoção da camada superficial. As abrasões típicas da pele removem apenas a camada epidérmica. Uma **contusão**, ou hematoma, é uma lesão geralmente produzida por trauma contundente, sendo



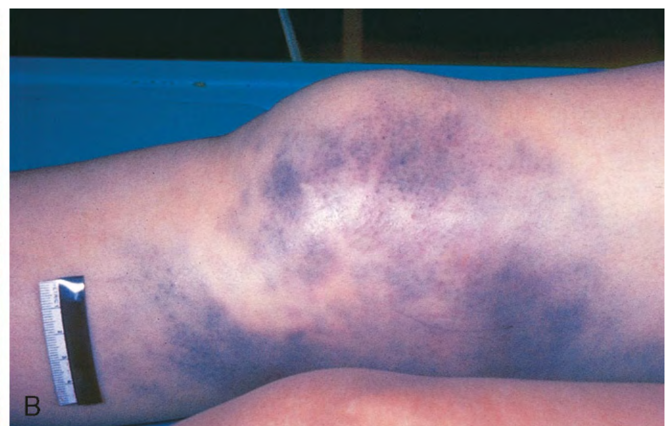


Figura 7-13 **A,** Laceração do couro cabeludo: os filamentos em ponte de tecido fibroso são evidentes. **B,** Contusão resultante de trauma fechado. A pele está intacta, mas a hemorragia de vasos subcutâneos produziu extensa alteração na cor.

(A e B, Da coleção de imagens destinadas ao ensino do Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

caracterizada por dano ao vaso e extravasamento de sangue para os tecidos. Uma **laceração** é uma ruptura ou estiramento do tecido provocada pela aplicação de força por um objeto contundente. Ao contrário das incisões, a maioria das lacerações apresenta ligações dos vasos sanguíneos intactos e bordas entelhadas e irregulares. Uma **ferida incisa** é tipicamente causada por instrumento cortante, que provoca o rompimento das ligações dos vasos sanguíneos. Uma **ferida por perfuração** é geralmente causada por instrumento longo e estreito, e é denominada penetrante quando o instrumento perfura o tecido, e perfurante quando ele atravessa um tecido e origina também uma ferida de saída. Os ferimentos por arma de fogo são formas especiais de feridas perfurantes que demonstram características distintas e importantes para o patologista forense. Por exemplo, uma lesão por arma de fogo disparada de perto deixa queimaduras de pólvora, ao passo que um tiro disparado a mais de 4-5 metros de distância não apresenta essa característica.

Uma das causas mais comuns de lesão mecânica é o **acidente de automóvel**. As lesões típicas resultam de (1) bater uma parte do interior do veículo ou ser atingido por objetos que entram no compartimento dos passageiros durante o acidente, como as peças de motores, (2) ser jogado para fora do veículo ou (3) ficar preso em um veículo em chamas. O padrão das lesões está associado ao envolvimento de um ou dos três mecanismos supracitados. Por exemplo, em uma colisão frontal, um padrão de lesão comum para o motorista que não está usando o cinto de segurança inclui trauma na cabeça (impacto no para-brisa), no tórax (impacto no volante de direção) e nos joelhos (impacto no painel). As lesões comuns no tórax decorrentes de acidentes são fraturas do esterno e costelas, contusões cardíacas, lacerações da aorta e (menos frequentemente) lacerações do baço e do fígado. Dessa forma, ao tratar de vítimas de acidentes de automóvel, é essencial reconhecer que as feridas internas muitas vezes são acompanhadas por contusões, lacerações e abrasões superficiais. De fato, em muitos casos, as evidências externas de ferimentos internos graves estão completamente ausentes.

Lesão Térmica

Tanto o calor quanto o frio em excesso são causas importantes de lesões. As queimaduras são muito comuns, e discutidas primeiramente; após segue-se uma breve discussão da hipertermia e hipotermia.

Queimaduras Térmicas

As queimaduras causam 5.000 mortes por ano nos Estados Unidos e resultam na hospitalização de um número 10 vezes maior de pessoas. Muitas vítimas são crianças, muitas vezes escaldadas por líquidos quentes. Felizmente, desde a década de 1970, reduções acentuadas foram observadas nas taxas de mortalidade e duração das hospitalizações. Essas melhorias foram alcançadas através da melhor compreensão dos efeitos sistêmicos das queimaduras maciças e da descoberta das melhores formas de prevenir a infecção das feridas e facilitar a cura das superfícies da pele.

A severidade clínica das queimaduras depende das seguintes variáveis importantes:

- Profundidade da queimadura.
- Porcentagem da superfície corporal envolvida.
- Possível presença de lesões internas por inalação de fumaça e vapores quentes tóxicos.
- Rapidez e eficácia da terapia, especialmente reposição híbrida e eletrolítica, e a prevenção ou o controle das infecções das feridas.

Uma queimadura de *espessura total* produz a destruição completa da epiderme e da derme, incluindo os apêndices dérmicos que abrigam as células necessárias para a regeneração epitelial. Nessa categoria estão as queimaduras de terceiro e quarto graus. Nas queimaduras de *espessura parcial*, pelo menos as partes mais profundas dos apêndices dérmicos são poupadas. As queimaduras de espessura parcial incluem as queimaduras de primeiro grau (com apenas envolvimento epitelial) e queimaduras de segundo grau (comprometendo a epiderme e a derme superficial).

MORFOLOGIA

Na análise macroscópica, as **queimaduras de espessura total** são brancas ou carbonizadas, secas e indolores (como resultado da destruição das terminações nervosas), enquanto as **queimaduras de espessura parcial**, dependendo da profundidade, são bolhas dolorosas com coloração rosa-manchado. O exame histológico do tecido desvitalizado exibe necrose coagulativa adjacente ao tecido vital, onde rapidamente se acumulam células inflamatórias e evidente exsudato.

Apesar do aperfeiçoamento contínuo na terapia, qualquer queimadura excedendo 50% da superfície corporal total (superficial ou profunda) é grave e potencialmente fatal. Em queimaduras com mais de 20% da superfície do corpo, há uma mudança rápida de fluidos corporais para os compartimentos intersticiais, tanto no local da queimadura quanto sistemicamente, o que pode resultar em **choque hipovolêmico** (Capítulo 3). Uma vez que a proteína do sangue é perdida para dentro do tecido intersticial, o edema generalizado, incluindo o **edema pulmonar**, pode se tornar grave.

Outra consideração importante em pacientes com queimaduras é o grau de lesão das vias aéreas e dos pulmões. A **lesão por inalação** é frequente em pessoas presas em edifícios em chamas e pode resultar do efeito direto do calor sobre a boca, o nariz e as vias respiratórias superiores ou da inalação de ar e gases aquecidos provenientes da fumaça. Gases hidrossolúveis, como cloro, óxidos de enxofre e amônia, podem reagir com a água e formar ácidos ou álcalis, especialmente nas vias aéreas superiores, resultando em inflamação e edema, os quais podem levar à obstrução parcial ou completa das vias aéreas respiratórias. Os gases lipossolúveis, como os gases de óxido nitroso e produtos de plástico queimados, tendem a atingir mais as vias aéreas mais profundas, produzindo pneumonite. Diferentemente do choque, que se desenvolve dentro de horas, as manifestações pulmonares podem não se desenvolver por 24-48 horas.

A **falência de múltiplos órgãos** decorrentes da **sepse** continua a ser a principal causa de morte em pacientes com queimaduras. O local da queimadura é ideal para o crescimento de microrganismos (o soro e detritos fornecem nutrientes), e a lesão por queimadura compromete o fluxo sanguíneo, bloqueando respostas inflamatórias eficientes. O agressor mais comum é o oportunista *Pseudomonas aeruginosa*, mas cepas resistentes aos antibióticos de outras bactérias comuns adquiridas no hospital, como o S. *aureus* e fungos (particularmente

a *Candida* spp.), também podem estar envolvidas. Além disso, as defesas humorais e celulares contra infecções estão comprometidas, e as funções dos linfócitos e fagócitos, prejudicadas. A disseminação bacterêmica direta e a liberação de substâncias tóxicas, como a endotoxina, a partir do sítio local, apresentam consequências terríveis. **Pneumonia** ou **choque séptico** associado a **insuficiência renal** e/ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (Capítulo 12) são as sequelas severas mais comuns.

Outro efeito fisiopatológico muito importante das queimaduras é o desenvolvimento de um estado hipermetabólico, com excessiva perda de calor e maior necessidade de apoio nutricional. Estima-se que, quando mais de 40% da superfície corpórea estiver queimada, a taxa metabólica em repouso pode se aproximar do dobro do normal.

Hipertermia

A exposição prolongada a ambientes com temperatura elevada pode resultar em câimbras, exaustão pelo calor ou insolação.

- As *câimbras de calor* resultam da perda de eletrólitos através da transpiração. As câimbras dos músculos voluntários, geralmente em associação com o exercício vigoroso, constituem a marca característica. Os mecanismos de dissipação de calor são capazes de manter normal a temperatura corporal central.
- A *exaustão pelo calor* é provavelmente a síndrome hipertérmica mais comum. O surgimento é súbito, com prostração e colapso, e resulta de uma falha do sistema cardiovascular em compensar a hipovolemia, secundária à depleção de água. Após um período de colapso, geralmente curto, o equilíbrio é restabelecido espontaneamente.
- A *insolação* está associada às altas temperaturas ambientais e alta umidade. Os mecanismos de termorregulação falham, a sudorese cessa e a temperatura corporal aumenta. Diante desse cenário clínico, temperatura retal igual ou superior a 106 °F é considerada sinal prognóstico grave, e a taxa de mortalidade para esses pacientes é superior a 50%. O mecanismo subjacente é uma acentuada vasodilatação periférica generalizada com acúmulo periférico do sangue e volume sanguíneo circulante efetivo reduzido. Necrose muscular e do miocárdio podem ocorrer. Arritmias, coagulação intravascular disseminada e outros efeitos sistêmicos são comuns. Pessoas idosas, indivíduos com doenças cardiovasculares e aqueles saudáveis mas submetidos a esforço físico intenso (como jovens atletas e recrutas militares) são os candidatos principais para a insolação.
- *Hipertermia maligna*, apesar de o nome ser sugestivo, essa condição não é causada pela exposição a altas temperaturas. É uma doença genética que resulta de mutações em genes, como o RYR1, que controla os níveis de cálcio nas células musculares esqueléticas. Nos indivíduos afetados, a exposição com certos anestésicos durante a cirurgia pode provocar rápido aumento dos níveis de cálcio no músculo esquelético, levando a rigidez muscular e maior produção de calor. A hipertermia resultante apresenta taxa de mortalidade de aproximadamente 80%, se não tratada, mas diminui para menos de 5% se a condição for reconhecida e prontamente administrados relaxantes musculares.

Hipotermia

A exposição prolongada a ambientes de baixa temperatura leva à hipotermia. Essa condição é frequentemente observada em alcoólatras "de rua", onde a roupa molhada ou inadequada e a dilatação dos vasos sanguíneos superficiais, que ocorre como resultado da ingestão de álcool, aceleram a redução da temperatura corporal. A cerca de 90 °F, ocorre a perda de consciência, seguida por bradicardia e fibrilação atrial a temperaturas centrais mais baixas.

O resfriamento ou o congelamento das células e tecidos causa lesão por dois mecanismos:

- *Efeitos diretos* são provavelmente mediados por um rompimento físico celular e altas concentrações de sais incidentes que cristalizam a água intra e extracelular.
- *Efeitos indiretos* são o resultado de alterações circulatórias, que variam dependendo da taxa e da duração da queda de temperatura. O resfriamento de desenvolvimento lento e prolongado pode induzir vasoconstrição e aumentar a permeabilidade, levando ao edema. Essas alerações são típicas de "pé de trincheira". Atrofia e fibrose podem seguir-se. Alternativamente, com súbitas quedas agudas de temperatura, a vasoconstrição e a viscosidade aumentada do sangue na área local podem causar lesão isquêmica e alterações degenerativas nos nervos periféricos. Nessa situação, a lesão vascular e o aumento da permeabilidade com exsudação somente se tornam evidentes com a elevação da temperatura (reaquecimento). Se o período de isquemia for prolongado, pode resultar em alterações hipóxicas e infarto dos tecidos afetados (p. ex., gangrena dos dedos ou dos pés).

Lesão Elétrica

As lesões elétricas, que podem ser fatais, originam-se de correntes de baixa voltagem (ou seja, em casa ou no local de trabalho) ou correntes de alta voltagem realizadas em linhas de energia ou por um raio. As lesões são de dois tipos: (1) queimaduras e (2) fibriliação ventricular ou insuficiência dos centros cardíacos e respiratórios, decorrente do rompimento dos impulsos elétricos normais. O tipo de lesão, a severidade e a extensão da queimadura dependem da amperagem e do trajeto da corrente elétrica dentro do corpo.

A voltagem residencial e no local de trabalho (120 ou 220 V) é elevada o suficiente para que, com baixa resistência no local de contato (como quando a pele está molhada), uma corrente suficiente possa passar através do corpo para causar lesões graves, incluindo a fibrilação ventricular. Se o fluxo de corrente continuar por tempo suficiente, ele gera calor suficiente para produzir queimaduras no local de entrada e de saída, bem como em órgãos internos. Uma característica importante da corrente alternada (o tipo disponível na maioria das residências) é que ela induz o espasmo muscular tetânico, de modo que, quando um fio ou interruptor é agarrado, irreversível aperto é suscetível de ocorrer, prolongando o período de fluxo de corrente. Isso resulta em maior probabilidade de extensas queimaduras elétricas e, em alguns casos, espasmo dos músculos da parede torácica, produzindo morte por asfixia. Correntes geradas a partir de fontes de alta voltagem causam danos semelhantes; no entanto, devido aos grandes fluxos de corrente geradas, essas lesões são mais suscetíveis de produzir paralisia dos centros medulares e queimaduras extensas. O raio é uma causa clássica de lesão elétrica de alta tensão.

Lesão Produzida por Radiação Ionizante

A *radiação* é uma energia que viaja sob a forma de ondas ou partículas de alta velocidade. Apresenta vasta variedades de energias que abrangem o espectro electromagnético, podendo

ser dividida em radiação ionizante e não ionizante. A energia da radiação não ionizante, como radiação ultravioleta (UV), luz infravermelha, micro-ondas e ondas sonoras, é capaz de mover ou vibrar os átomos de uma molécula, mas não o suficiente para deslocar os elétrons dos átomos. Em contraste, a radiação ionizante apresenta energia suficiente para remover os elétrons firmemente ligados. A colisão desses elétrons livres com outros átomos libera elétrons adicionais em uma reação em cascata denominada *ionização*. As principais fontes de radiação ionizante são (1) *raios X* e *raios* γ, que são ondas eletromagnéticas de frequências muito altas, e (2) nêutrons de alta energia, *partículas alfa* (compostas por dois prótons e dois nêutrons) e *partículas beta*, que são essencialmente elétrons. Cerca de 18% da dose total de radiação ionizante recebida pela população dos Estados Unidos estão relacionadas com os cuidados da saúde, originando-se na maior parte de aparelhos médicos e radioisótopos.

A radiação ionizante é indispensável na prática médica, mas essa aplicação constitui uma espada de dois gumes. Nessa forma, a radiação é utilizada no tratamento do câncer, no diagnóstico por imagem e como radioisótopos terapêuticos ou de diagnóstico. No entanto, ela também é *mutagênica*, *carcinogênica* e *teratogênica*. Os termos a seguir são utilizados para expressar a exposição, a absorção e a dose de radiação ionizante:

- *Curie* (Ci) representa as desintegrações por segundo de um radionuclídeo (radioisótopo) desintegrando-se espontaneamente. Um Ci é igual a $3{,}7 \times 10^{10}$ desintegrações por segundo.
- *Gray* (Gy) é uma unidade que expressa a energia absorvida por um tecido-alvo. Ela corresponde à absorção de 10^4 ergs/g de tecido. O centigray (cGy), que é a absorção de 100 ergs/g de tecido, é equivalente à exposição de tecido a 100 rads (R) ("dose de radiação absorvida"). A nomenclatura cGy já substituiu o rad no vocabulário médico.
- *Sievert* (Sv) é uma unidade de dose equivalente que depende do efeito biológico, em vez dos efeitos físicos da radiação (substituiu uma unidade chamada rem [*roentgen equivalent man]*). Para a mesma dose absorvida, os vários tipos de radiação diferem na extensão do dano que produzem. A dose equivalente controla essa variação e proporciona uma unidade de medida uniforme. *A dose equivalente (expressa em Sieverts) corresponde à dose absorvida (expressa em Grays) multiplicada pela eficácia biológica relativa da radiação*. A eficácia biológica relativa depende do tipo de radiação, do tipo e volume do tecido exposto, da duração da exposição, bem como de outros fatores biológicos (discutidos a seguir). A dose efetiva dos raios X, da tomografia computadorizada (TC), dos procedimentos de medicina nuclear e de outras imagens é comumente expressa em milisieverts (mSv).

Além das propriedades físicas de radiação, os seus efeitos biológicos dependem em grande parte das seguintes variáveis:

- *Taxa de distribuição*. A taxa de distribuição modifica significativamente o efeito biológico. Embora o efeito da energia radiante seja cumulativo, a distribuição em doses divididas pode permitir que as células realizem o reparo de alguns dos danos entre as exposições. Assim, doses fracionadas de energia radiante apresentam efeito cumulativo à medida que a reparação durante os intervalos é incompleta. A radioterapia nos tumores explora a capacidade normal das células de se recuperar mais rapidamente do que as células tumorais.
- *Tamanho do campo*. O tamanho do campo exposto à radiação apresenta grande influência em suas consequências. O corpo pode sustentar doses relativamente elevadas de radiação quando são distribuídas em campos pequenos e cuidadosamente protegidos, enquanto as doses menores distribuídas em campos maiores podem ser fatais.
- *Proliferação celular*. Em função de a radiação ionizante danificar o DNA, as células em divisão rápida são mais vulneráveis às lesões do que as células quiescentes. Exceto em doses extremamente elevadas que prejudicam a transcrição do DNA, os danos ao DNA são compatíveis com a sobrevivência celular que não estão se dividindo, como os neurônios e as células musculares. No entanto, nas divisões celulares, anormalidades cromossômicas e certos tipos de mutações são reconhecidos pelos mecanismos de controle (*checkpoint*) do ciclo celular, que levam à parada do crescimento e à apoptose. De forma compreensível, *os tecidos com elevada taxa de renovação celular, como gônadas, medula óssea, tecido linfoide e mucosa do trato gastrointestinal, são extremamente vulneráveis à radiação*, e a lesão é manifestada logo após a exposição.
- *Hipóxia*. A produção de espécies reativas de oxigênio pela radiólise da água é o mais importante mecanismo de dano ao DNA por radiação ionizante. A hipóxia tecidual, como pode ocorrer no centro de tumores de crescimento rápido pouco vascularizados, pode reduzir a extensão dos danos e a eficácia da radioterapia direcionada contra esses tumores.
- *Dano vascular*. Danos nas células endoteliais, que são moderadamente sensíveis à radiação, podem causar estreitamento ou obstrução dos vasos sanguíneos, resultando em cicatrização deficiente, fibrose e atrofia isquêmica crônica. Essas alterações podem aparecer meses ou anos após a exposição. Apesar da baixa sensibilidade dos neurônios à radiação, a lesão vascular após a irradiação pode levar a manifestações tardias da lesão por radiação nesse tecido.

Dano no DNA e Carcinogênese

O alvo celular mais importante da radiação ionizante é o DNA. A lesão ao DNA provocada pela radiação ionizante (quando não for precisamente reparado) leva a mutações, as quais podem se manifestar, após anos ou décadas, como câncer. A radiação ionizante pode causar vários tipos de danos ao DNA, incluindo danos de base, quebras na fita simples e dupla, e ligações cruzadas entre o DNA e as proteínas (Fig. 7-14). Nas células que sobrevivem, os defeitos simples podem ser reparados por vários sistemas enzimáticos de reparo presentes nas células dos mamíferos (Capítulo 5). Esses sistemas de reparo estão associados à regulação do ciclo celular através de proteínas, como a ATM (ataxia-telangiectasia mutada), que iniciam a transdução de sinal após os danos, e pela proteína p53, que promove transitoriamente a "parada" do ciclo celular para permitir o reparo do DNA danificado. Se o reparo não for possível, a p53 induz a apoptose. No entanto, as quebras em duplas fitas podem ficar sem reparo ou o reparo pode ser impreciso (propenso a erros), criando mutações. Se os pontos de verificação (*checkpoints*) do ciclo celular não estiverem funcionando corretamente (p. ex., devido a mutação no gene *TP53*), as células sobreviventes com genoma instável e anormal podem se expandir como clones anormais e eventualmente formar tumores.

Fibrose

Uma consequência comum da radioterapia para o câncer é o desenvolvimento de fibrose no campo irradiado (Fig. 7-15). A fibrose pode ocorrer semanas ou meses após a irradiação, levando à substituição das células parenquimatosas mortas por tecido conjuntivo e à formação de cicatrizes e adesões (Cap 2). Como já foi mencionado, a radiação ionizante provoca danos vasculares

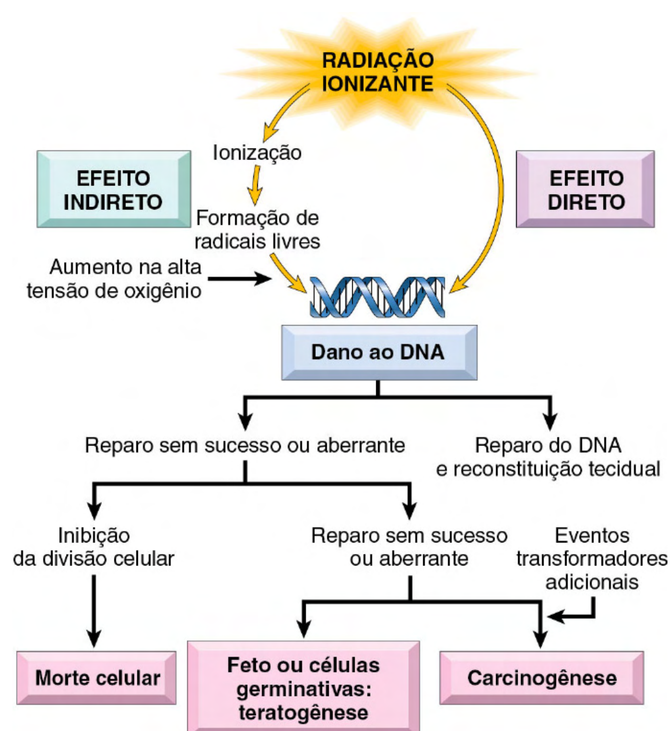


Figura 7-14 Efeitos da radiação ionizante no DNA e suas consequências. Os efeitos no DNA podem ser diretos ou indiretos (os mais importantes) através da formação de radicais livres.

e consequente isquemia tecidual. Lesão vascular, destruição das células-tronco teciduais pela radiação ionizante e a liberação de citocinas e quimiocinas que promovem reação inflamatória e ativação dos fibroblastos são os principais contribuintes para o desenvolvimento de fibrose induzida por radiação.

MORFOLOGIA

As células sobreviventes aos danos da energia radiante mostram ampla variação de **alterações estruturais nos cromossomos**, incluindo deleções, quebras, translocações e fragmentações. O fuso mitótico frequentemente se torna desordenado, e podem ser encontradas poliploidia e aneuploidia. O **aumento de volume nuclear** e a condensação e o agrupamento da cromatina podem aparecer; quebras na membrana nuclear também podem ser observadas. A **apoptose** pode ocorrer. As células com morfologia nuclear anormal podem ser geradas e persistem durante anos, incluindo as células gigantes com núcleos pleomórficos ou com mais de um núcleo. Com doses extremamente elevadas de energia radiante, características que predizem a morte celular (como a picnose nuclear) aparecem rapidamente.

Além de afetar o DNA e o núcleo, a energia radiante pode induzir uma variedade de **alterações citoplasmáticas**, incluindo edema citoplasmático, distorção mitocondrial e degeneração do retículo endoplasmático (RE). Também podem aparecer alterações focais e rompimento das membranas plasmáticas. O conjunto de características histopatológicas, como pleomorfismo celular, formação de células gigantes, alterações nucleares e figuras de mitose, cria uma semelhança entre as células lesionadas pela radiação e as células malignas, um problema que assola o patologista na avaliação dos tecidos pós-irradiação para a possível persistência de células tumorais.

Ao exame por microscopia óptica, alterações vasculares e fibrose intersticial são proeminentes em tecidos irradiados (Fig. 7-15). No período após a irradiação, os vasos podem exibir apenas dilatação. Com o passar do tempo, ou com doses mais elevadas, aparece uma variedade de alterações degenerativas, incluindo tumefação e vacuolização das células endoteliais, ou mesmo dissolução com necrose total das paredes de pequenos vasos, como capilares e vênulas. Os vasos afetados podem sofrer ruptura ou trombose. Ainda mais tarde,

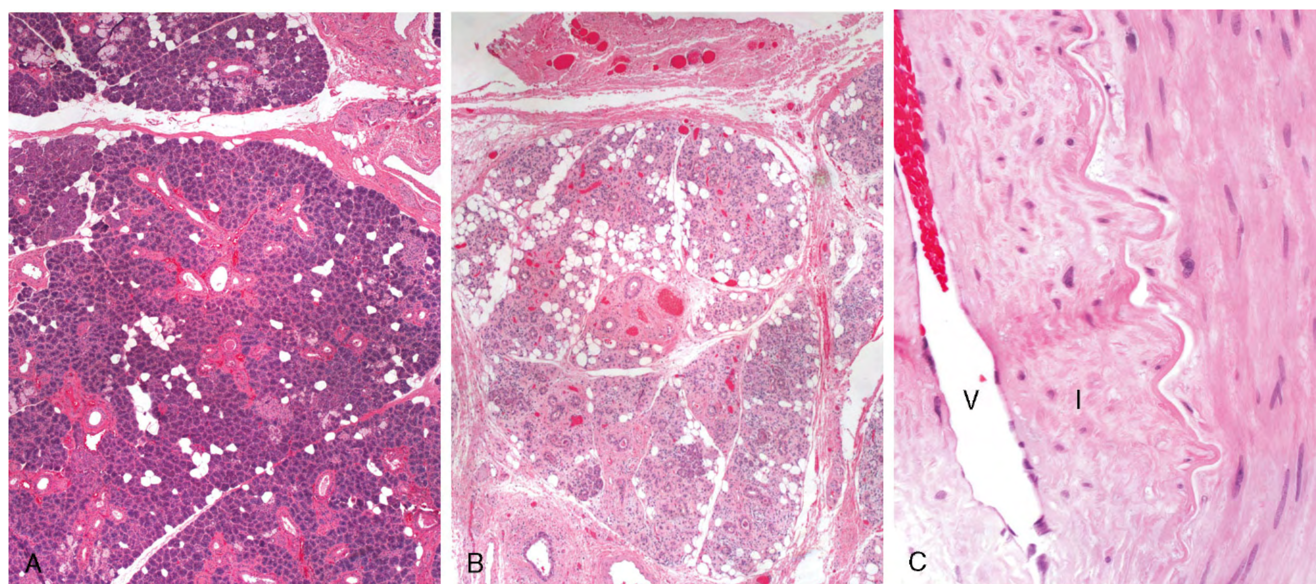


Figura 7-15 Alterações vasculares e fibrose das glândulas salivares produzidas por radioterapia da região do pescoço. **A,** Glândula salivar normal. **B,** Fibrose causada pela radiação. **C,** Fibrose e alterações vasculares, que consistem em esclerose arteriolar e espessamento fibrointimal. V, luz do vaso; I, íntima espessada.

(A–C, Cortesia da Dra. Melissa Upton, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, Washington.)

a proliferação de células endoteliais e a hialinização do colágeno com espessamento da camada média são observadas nos vasos irradiados, resultando em estreitamento evidente ou mesmo obliteração do lúmen vascular. Nesse momento, um aumento de colágeno intersticial na área irradiada geralmente se torna evidente, levando à formação de cicatrizes e a contrações.

Efeitos sobre Sistemas e Órgãos

A Figura 7-16 descreve as principais consequências da lesão por radiação. Como já mencionado, *os órgãos e os tecidos mais sensíveis são as gônadas, os sistemas hematopoiético e linfoide, e o revestimento do trato gastrointestinal.* O limiar estimado das doses para os efeitos da exposição aguda da radiação em vários órgãos é apresentads na Tabela 7-7. As alterações nos sistemas hematopoiético e linfoide, e o câncer induzido pela exposição ocupacional ou ambiental, relacionados à radiação ionizante, são resumidos a seguir:

- *Sistemas hematopoiético e linfoide.* Os sistemas hematopoiético e linfoide são extremamente suscetíveis aos danos causados pela radiação e merecem consideração especial. Com elevados níveis de dose e grandes campos de exposição, pode ocorrer linfopenia grave dentro de horas após a irradiação, em conjunto com o encolhimento dos linfonodos e do baço. A radiação destrói diretamente os linfócitos, tanto na circulação sanguínea quanto nos tecidos (linfonodos, baço, timo, intestinos). Com doses subletais de radiação, a regeneração de células progenitoras viáveis é rápida, levando à restauração da contagem normal de linfócitos no sangue dentro de semanas a meses. A *contagem de granulócitos* circulantes pode inicialmente aumentar, mas começa a declinar no final da primeira semana. Níveis próximos de zero podem ser alcançados durante a segunda semana. Se o paciente sobrevive, a recuperação do número normal de granulócitos pode necessitar de 2-3 meses. As *plaquetas* também são afetadas, com o nadir da contagem ocorrendo um pouco mais tarde do que para os granulócitos; sua recuperação é similarmente tardia. As *células hematopoiéticas na medula óssea*, incluindo os precursores dos eritrócitos, também são bastante sensíveis à energia radiante. Os glóbulos vermelhos são radiorresistentes, mas isso não ocorre com seus progenitores e, como resultado, a anemia aparece após 2-3 semanas e pode persistir durante meses.
- *Exposição ambiental e desenvolvimento de câncer*. Qualquer célula capaz de se dividir e que abriga mutações tem potencial de se tornar cancerígena. Dessa forma, um aumento na incidência de neoplasias pode ocorrer em qualquer órgão, após exposição à radiação ionizante. O nível de radiação necessário para aumentar o risco de desenvolvimento do câncer é difícil de determinar, mas não há dúvida de que a exposição aguda ou prolongada, que resulta de doses de 100 mSv, causa consequências graves, incluindo o câncer. Essas evidências estão documentadas pelo aumento da incidência de leucemias e tumores em várias localizações (como a tireoide, o pulmão e a mama) nos sobreviventes dos bombardeios atômicos de Hiroshima e Nagasaki, pelo aumento do câncer de tireoide em sobreviventes do acidente de Chernobyl e a frequente ocorrência de um "segundo câncer" em pacientes (particularmente as crianças) tratados com radioterapia para doença neoplásica. Teme-se que os vazamentos de radiação da usina nuclear de Fukushima, no Japão, após o *tsunami de* 2010, aumentem a incidência de câncer na área afetada.

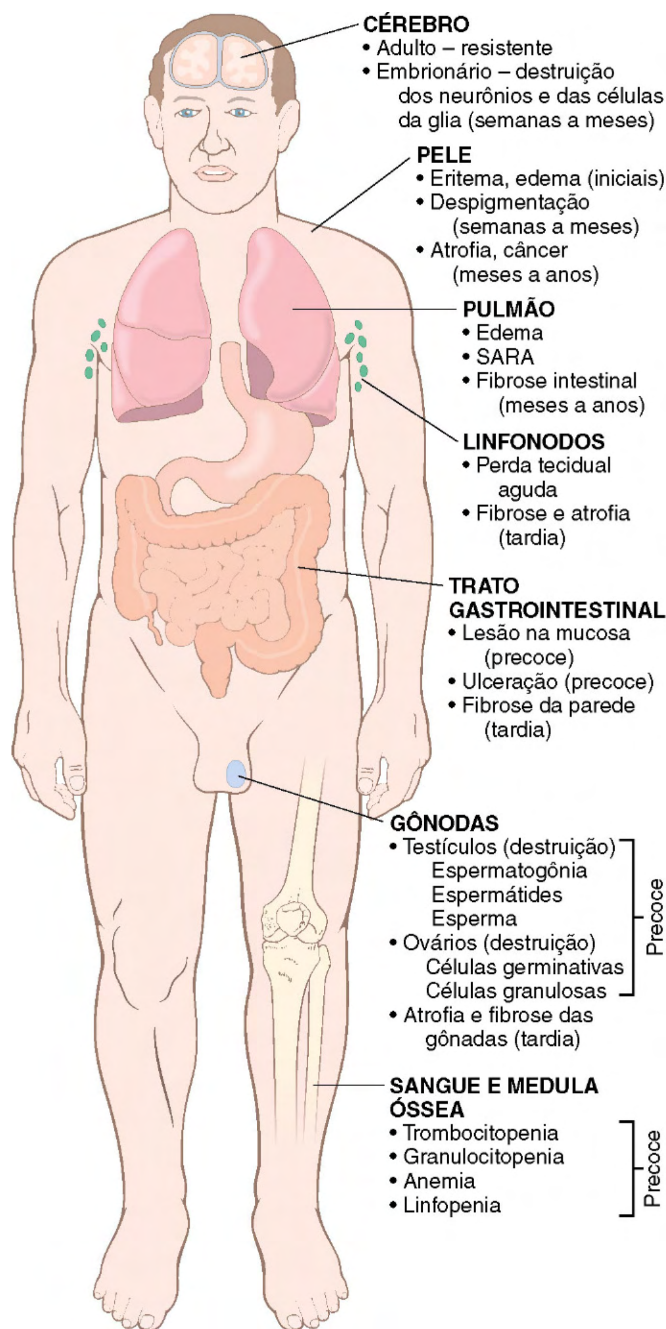


Figura 7-16 Visão geral das principais consequências morfológicas da lesão por radiação. Alterações precoces podem ocorrer em horas ou semanas; alterações tardias ocorrem em meses ou anos. SARA, síndrome da angústia respiratória aguda.

Tabela 7-7 Estimativas dos Limiares de Doses para Efeitos Agudos da Radiação em Órgãos Específicos

Efeitos na Saúde	Órgão/Estrutura	Dose (Sv)
Esterilidade temporária	Testículos	0,15
Depressão da hematopoiese	Medula óssea	0,50
Efeitos reversíveis na pele (p. ex., eritema)	Pele	1,0-2,0
Esterilidade permanente	Ovários	2,5-6,0
Perda de cabelo temporária	Pele	3,0-5,0
Esterilidade permanente	Testículos	3,5
Catarata	Lente dos olhos	5,0

Tabela 7-8 Efeitos da Radiação Ionizante no Corpo Inteiro

	0-1 Sv	1-2 Sv	2-10 Sv	10-20 Sv	>50 Sv
Principal local da lesão	Nenhum	Linfócitos	Medula óssea	Intestino delgado	Cérebro
Principais sinais e sintomas	—	Leucopenia moderada	Leucopenia, hemorragia, depilação, vômitos	Diarreia, febre, desequilíbrio de eletrólitos, vômitos	Ataxia, coma, convulsões, vômitos
Tempo	—	1 dia a 1 semana	4-6 semanas	5-14 dias	1-4 horas
Letalidade	—	Nenhum	Variável (0-80%)	100%	100%

- *Exposição ocupacional e desenvolvimento de câncer.* O radônio é um produto ubíquo do decaimento espontâneo de urânio. Os agentes cancerígenos são dois subprodutos do decaimento de urânio (polônio 214 e 218 ou "filhas do radônio"), que emitem partículas alfa e têm meia-vida curta. Essas partículas são depositadas no pulmão, e a exposição crônica em mineiros de urânio pode ocasionar carcinomas de pulmão. Os riscos também estão presentes nos lares em que os níveis de radônio são muito elevados (comparáveis aos encontrados nas minas). No entanto, há pouca ou nenhuma evidência para sugerir que o radônio possa ser um contribuinte para o risco de câncer de pulmão nos núcleos familiares.

Irradiação Total do Corpo

Exposição de grandes áreas do corpo, mesmo a doses ainda muito pequenas de radiação, pode ter efeitos devastadores. Dosagens abaixo de 1 Sv produzem poucos ou nenhum sintoma. No entanto, níveis mais elevados de exposição provocam efeitos na saúde conhecidos como síndrome da radiação aguda, que em doses progressivamente maiores envolvem os sistemas hematopoiético, gastrointestinal e nervoso central. As síndromes associadas com a exposição total do corpo à radiação ionizante estão resumidas na Tabela 7-8.

RESUMO

Lesão por Radiação

- A radiação ionizante pode lesionar as células, de forma direta ou indireta, através da produção de radicais livres a partir da água ou oxigênio molecular.
- A radiação ionizante danifica o DNA; por isso, as células que se dividem rapidamente (como as células germinativas da medula óssea e do trato gastrointestinal) são muito mais sensíveis às lesões provocadas pela radiação.
- Os danos ao DNA que não são adequadamente reparados podem resultar em mutações que predispõem as células afetadas a transformação maligna.
- A radiação ionizante pode causar dano vascular e esclerose, resultando em necrose isquêmica das células parenquimatosas e sua substituição por tecido fibroso.

DOENÇAS NUTRICIONAIS

Milhões de pessoas em países em desenvolvimento morrem ou vivem no limite cruel da fome, enquanto os indivíduos dos países desenvolvidos lutam para evitar calorias e a obesidade ou o medo de que o que comem possa contribuir para a aterosclerose e a hipertensão. Assim, tanto a falta quanto o excesso de nutrição são grandes problemas de saúde.

Desnutrição

Uma dieta saudável deve fornecer (1) energia suficiente, na forma de carboidratos, gorduras e proteínas, para as necessidades metabólicas diárias do corpo; (2) aminoácidos e ácidos graxos essenciais (bem como os não essenciais), utilizados como blocos de construção para síntese estrutural e funcional de proteínas e lipídeos; e (3) vitaminas e minerais, que funcionam como coenzimas ou hormônios nas vias metabólicas vitais ou, como no caso do cálcio e do fosfato, como importantes componentes estruturais. Na *desnutrição primária*, um ou todos esses componentes estão ausentes da dieta. Em contrapartida, na *desnutrição secundária ou condicional*, a ingestão de nutrientes é adequada, mas a desnutrição resulta da má absorção dos nutrientes, utilização ou armazenamento deficientes, perda excessiva ou aumento das necessidades dos nutrientes. As causas da desnutrição secundária podem ser agrupadas em três categorias gerais, porém sobrepostas, e incluem as doenças gastrointestinais, as doenças consumptivas crônicas e as doenças críticas agudas.

A desnutrição é generalizada e pode ser grosseira ou sutil. Algumas causas comuns de insuficiências alimentares são listadas aqui.

- *Pobreza.* Moradores de rua, idosos e crianças pobres geralmente sofrem de desnutrição proteico-energética (DPE), assim como de deficiências de nutrientes. Nos países pobres, a pobreza, juntamente com as secas, colheitas malsucedidas e mortes de gado, cria um cenário para a desnutrição de crianças e adultos.
- *Ignorância.* Mesmo os ricos podem não reconhecer que crianças, adolescentes e gestantes apresentam necessidades nutricionais aumentadas. A ignorância sobre o conteúdo nutricional de vários alimentos também contribui para a desnutrição. Alguns exemplos são: (1) a deficiência de ferro, muitas vezes se desenvolve em bebês alimentados exclusivamente com leite artificial; (2) o arroz polido utilizado como a base de uma dieta pode ocasionar a deficiência de quantidades adequadas de tiamina; e (3) o iodo frequentemente está ausente das comidas e da água em regiões distantes dos oceanos, a menos que a suplementação seja fornecida.
- *Alcoolismo crônico.* Indivíduos alcoólatras podem, às vezes, sofrer de DPE, porém mais frequentemente apresentam deficiências em várias vitaminas, especialmente tiamina, piridoxina, ácido fólico e vitamina A, sendo resultado da deficiência dietética a absorção gastrointestinal deficiente, a utilização e o armazenamento anormais dos nutrientes, o aumento das necessidades metabólicas e a taxa de perda. A incapacidade de reconhecer a deficiência de tiamina em pacientes com alcoolismo crônico pode resultar em danos cerebrais irreversíveis (p. ex., psicose de Korsakoff, discutida no Capítulo 22).
- *Doenças agudas e crônicas.* A taxa metabólica basal se torna acelerada em muitas doenças (em pacientes com queimaduras extensas, ela pode ser duplicada), resultando em aumento das necessidades diárias de todos os nutrientes.

A falta de reconhecimento dessas necessidades nutricionais pode prejudicar a recuperação. A DPE está frequentemente presente em pacientes com câncer metastático (discutido posteriormente).

- *Restrição dietética autoimposta*. Anorexia nervosa, bulimia e distúrbios alimentares menos evidentes afetam grande parte da população que está preocupada com a imagem corporal ou sofre do medo irracional de doença cardiovascular (a anorexia e a bulimia são discutidas em seção separada neste capítulo).
- *Outras causas*. Causas adicionais da desnutrição incluem doenças gastrointestinais, síndromes de má absorção adquiridas e hereditárias, terapias com fármacos específicos (que bloqueiam a captação ou a utilização de nutrientes específicos) e nutrição parenteral total.

O restante desta seção apresenta uma visão geral dos distúrbios nutricionais. Atenção especial é dedicada a DPE, anorexia nervosa e bulimia, deficiências de vitaminas e minerais, obesidade, e uma breve consideração das relações da dieta com a aterosclerose e o câncer. Outros nutrientes e aspectos nutricionais são discutidos no contexto de doenças específicas ao longo do texto.

Desnutrição Proteico-Energética

A DPE grave é uma doença severa e muitas vezes fatal. É comum em países pobres, onde até 25% das crianças podem ser afetadas, sendo importante contribuinte para as altas taxas de mortalidade entre as crianças mais jovens. Na Nigéria, um país do oeste da África propenso a seca, um relatório das Nações Unidas (ONU) estimou que, em 2009, aproximadamente 800.000 crianças menores de cinco anos estavam desnutridas e que a desnutrição foi a principal causa de morte infantil nessa população.

A DPE se manifesta como uma variedade de síndromes clínicas, todas caracterizadas por ingestão dietética de proteínas e calorias que é insuficiente para atender às necessidades do corpo. Os dois extremos do espectro dessas síndromes são conhecidos como *marasmo* e *kwvashiorkor*. Ao considerar essas condições, é importante lembrar que, de um ponto de vista funcional, existem dois compartimentos proteicos no corpo: o compartimento somático, representado pelas proteínas dos músculos esqueléticos, e o compartimento visceral, representado pelas reservas proteicas nos órgãos viscerais, principalmente o fígado. Esses dois compartimentos são regulados de formas diferentes (detalhado posteriormente), sendo o compartimento somático afetado mais severamente no marasmo, e o compartimento visceral esgotado de forma mais severa no *kwashiorkor*. A avaliação clínica da desnutrição será discutida e, em seguida, serão as características clínicas do marasmo e do *kwashiorkor*.

As vítimas mais comuns da DPE em todo o mundo são as crianças. Uma criança cujo peso diminui em menos de 80% do normal é considerada desnutrida. O diagnóstico da DPE em sua forma mais grave é óbvio. Nas formas leves a moderadas, a abordagem usual é comparar o peso do corpo para dada altura com tabelas-padrão; outro parâmetro útil é a avaliação dos depósitos de gordura, da massa muscular e das proteínas plasmáticas. Com perda de gordura, a medida da espessura das dobras cutâneas (que inclui a pele e o tecido subcutâneo) está reduzida. Se o compartimento proteico somático for catabolizado, a redução resultante na massa muscular será refletida pela circunferência reduzida na parte média do braço. A medição dos níveis de proteína do soro (albumina, transferrina e outras) proporciona uma medida da adequação relatadas do compartimento proteico visceral.

Marasmo

A criança é considerada com *marasmo* quando o peso é reduzido para 60% do normal para o sexo, altura e idade (Fig. 7-17, A). Uma criança com marasmo sofre retardo de crescimento e perda de massa muscular, como resultado do catabolismo e depleção do compartimento proteico somático. Isso parece ser uma resposta adaptativa que fornece ao corpo aminoácidos como fonte de energia. De forma interessante, o compartimento proteico visceral, que presumivelmente é mais precioso e crítico para a sobrevivência, sofre depleção apenas marginalmente, e por isso os *níveis de albumina sérica são normais ou apenas ligeiramente reduzidos*. Além das proteínas dos músculos, a gordura subcutânea também é mobilizada e utilizada como combustível. A produção de leptina (discutida posteriormente na seção sobre obesidade) é baixa, o que pode estimular o eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal a produzir níveis elevados de cortisol que contribuem para a lipólise. Com essas perdas de músculo e gordura subcutânea, *as extremidades são emaciadas*; em comparação, a cabeça parece grande demais para o corpo. Anemia e manifestações de deficiências multivitamínicas estão presentes, e há evidências de *imunodeficiência*, particularmente da imunidade mediada pelas células T. Por isso, as infecções concomitantes estão normalmente presentes, e elas impõem um estresse adicional ao corpo já enfraquecido.

Kwashiorkor

O *kwashiorkor* ocorre quando a privação de proteína é relativamente maior do que a redução de calorias totais (Fig. 7-17, B). Essa é a forma mais comum de DPE observada em crianças africanas que foram desmamadas muito cedo e posteriormente alimentadas, quase exclusivamente, com dieta de carboidratos (o nome *kwashiorkor* é da língua *Ga*, de Gana, e descreve a doença de um bebê que aparece após a chegada de outra criança). A prevalência de *kwashiorkor* também é alta em países pobres do Sudeste Asiático. Formas menos graves podem ocorrer em todo o mundo, como em indivíduos com estado de diarreia crônica, em que a proteína não é absorvida, ou naqueles com perda crônica de proteína (p. ex., enteropatias com perda de proteínas, síndrome nefrótica ou como consequência de queimaduras extensas). Raros casos de *kwashiorkor* resultantes de dietas da "moda" ou substituição do leite por bebidas à base de arroz foram relatados nos Estados Unidos.

No *kwashiorkor*, ao contrário do marasmo, a privação pronunciada de proteína se associa com a perda grave do compartimento proteico visceral, e a hipoalbuminemia resultante dá origem a um *edema generalizado ou dependente* (Fig. 7-17). O peso de crianças com *kwashiorkor* grave é tipicamente 60-80% do normal. No entanto, a perda real de peso é mascarada pelo aumento na retenção de líquidos (edema). Em contraste com o marasmo, há uma relativa preservação de gordura subcutânea e massa muscular. A perda modesta desses compartimentos também pode ser mascarada pelo edema.

As crianças com *kwashiorkor* apresentam *lesões cutâneas* características, com zonas alternadas de hiperpigmentação, descamação e hipopigmentação, conferindo aparência de "pintura descascando". As *alterações capilares* incluem perda total da cor ou bandas alternadas com cabelos pálidos e mais escuros, alisamento, textura fina e perda de inserção firme ao couro cabeludo. Outras características que distinguem o *kwashiorkor* do marasmo incluem *fígado gorduroso* aumentado (resultante da síntese reduzida do componente da proteína transportadora de lipídeos — lipoproteínas), desenvolvimento de apatia, indiferença e perda de apetite. Como no marasmo, as deficiências de vitaminas podem estar presentes, assim como *defeitos na imunidade* e *infecções secundárias*. No *kwashiorkor*, a inflamação



Figura 7-17 Desnutrição infantil. **A,** Marasmo. Observe a perda da massa muscular e gordura subcutânea; a cabeça parece ser grande demais para o corpo emagrecido. **B,** *Kwashiorkor*. A criança apresenta edema generalizado, observado como ascite e inchaço da face, mãos e pernas.
(A, De Clinic Barak, Reisebericht Kenya.)

causada pela infecção produz um estado catabólico que agrava a desnutrição. O marasmo e o *kwashiorkor* representam dois extremos de um espectro e existe considerável sobreposição.

Desnutrição Proteico-Energética Secundária

A *DPE secundária* é comum em pacientes com doenças crônicas ou hospitalizados. Uma forma particularmente severa de DEP secundária, chamada de *caquexia*, muitas vezes se desenvolve em pacientes com câncer em estágio avançado (Capítulo 5). O definhamento é extremamente aparente e, muitas vezes, é o presságio da morte. Embora a perda de apetite possa explicá-la parcialmente, a caquexia pode aparecer antes da diminuição do apetite. Os mecanismos subjacentes são complexos, mas as "caquetinas" (como o *fator indutor de proteólise*), que são secretadas por células tumorais, e as citocinas (especialmente o TNF), que são liberadas como parte da resposta do hospedeiro aos tumores avançados, parecem estar envolvidas. Ambas estimulam diretamente a degradação de proteínas do músculo esquelético. As citocinas, como o TNF, também estimulam a mobilização de gorduras a partir das reservas lipídicas.

MORFOLOGIA

As principais alterações anatômicas da DPE são: (1) insuficiência de crescimento, (2) edema periférico no *kwashiorkor* e (3) perda de gordura corporal e atrofia muscular, sendo mais acentuada no marasmo.

O **fígado**, no *kwashiorkor*, mas não no marasmo, está aumentado e gorduroso; cirrose sobreposta é rara.

No *kwashiorkor* (raramente no marasmo), o **intestino delgado** apresenta diminuição no índice mitótico das criptas das glândulas, associada a atrofia da mucosa e perda das vilosidades e microvilosidades. Nesses casos, ocorre a perda concomitante de enzimas do intestino delgado, mais frequentemente manifestada como deficiência de dissacaridase. Assim, as crianças com *kwashiorkor* são inicialmente intolerantes à lactose e podem não responder bem a uma alimentação à base de leite. Com o tratamento, as alterações da mucosa são reversíveis.

A **medula óssea**, tanto no *kwashiorkor* quanto no marasmo, pode se tornar hipoplásica, principalmente como resultado da diminuição do número de hemácias precursoras. A real participação da deficiência de proteína e folatos e/ou da redução da síntese de transferrina e ceruloplasmina nessa alteração é incerta. Assim, anemia geralmente está presente, mais frequentemente a anemia hipocrômica microcítica; no entanto, uma deficiência concomitante de folato pode ocasionar anemias macrocítica e microcítica associadas.

O **cérebro** de bebês nascidos de mãe desnutrida e os que sofrem de DPE durante os primeiros 1-2 anos de vida pode apresentar atrofia, número reduzido de neurônios e mielinização da substância branca deficiente. Essas evidências foram observadas por alguns pesquisadores.

Outras variações podem estar presentes, incluindo (1) atrofia tímica e linfoide (mais acentuadas no *kwashiorkor* do que no marasmo), (2) alterações anatômicas induzidas por infecções intercorrentes, em particular com helmintos endêmicos e outros parasitas, e (3) deficiências de outros nutrientes necessários, como iodo e vitaminas.

Anorexia Nervosa e Bulimia

A *anorexia nervosa* é um estado de inanição autoinduzida, resultando em perda de peso acentuada. A *bulimia* é uma condição na qual o paciente ingere grande quantidade de alimentos e em seguida induz o vômito. A bulimia é mais comum do que a anorexia nervosa, e geralmente apresenta melhor prognóstico. Estima-se que ocorra em 1-2% das mulheres e em 0,1% dos homens, com início médio aos 20 anos de idade. A anorexia

nervosa ocorre principalmente em mulheres jovens, previamente saudáveis, que desenvolveram uma obsessão em antigir ou manter a magreza.

As características clínicas da anorexia nervosa são geralmente semelhantes às observadas na DPE severa. Além disso, os efeitos sobre o sistema endócrino são proeminentes. A *amenorreia*, resultante da diminuição da secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (e consequente diminuição da secreção dos hormônios folículo-estimulante e luteinizante), é tão comum que a sua presença é quase uma característica para o diagnóstico. Outros achados comuns, relacionados com a diminuição da liberação do hormônio tireoidiano, incluem intolerância ao frio, bradicardia, constipação e alterações na pele e cabelo. Além disso, desidratação e anormalidades eletrolíticas são achados frequentes. A pele se torna seca e escamosa, e pode estar amarelada, como resultado do excesso de caroteno no sangue. Os pelos do corpo podem estar aumentados, mas geralmente são finos e pálidos (lanugem). Há redução na densidade óssea, provavelmente em função dos baixos níveis de estrogênio, o que mimetiza a aceleração da osteoporose na pós-menopausa. Assim como esperado com a DPE severa, podem estar presentes a anemia, a linfopenia e a hipoalbuminemia. Uma das principais complicações da anorexia nervosa é o aumento da suscetibilidade a arritmias cardíacas e morte súbita, devido à hipocalemia.

Na bulimia, a compulsão alimentar é a norma. Enorme quantidade de comida, principalmente carboidratos, é ingerida apenas para ser em seguida induzida pelo vômito. Embora irregularidades menstruais sejam comuns, amenorreia ocorre em menos de 50% das pacientes com bulimia, provavelmente porque o peso e os níveis de gonadotrofina são mantidos próximos do normal. As principais complicações médicas estão relacionadas à indução de vômitos contínuos e ao uso crônico de laxantes e diuréticos. Elas incluem (1) desequilíbrios eletrolíticos (hipocalemia), que predispõem o paciente a arritmias cardíacas, (2) aspiração pulmonar do conteúdo gástrico e (3) ruptura do esôfago e do estômago. No entanto, não há sinais e sintomas específicos para essa síndrome, e o diagnóstico deve contar com avaliação psicológica abrangente do paciente.

Deficiências Vitamínicas

Alguns comentários gerais sobre as vitaminas são realizados, antes de resumir suas funções individuais, bem como a consequência de sua deficiência.

- Treze vitaminas são necessárias para a saúde; quatro (A, D, E e K) são lipossolúveis, e todas as outras hidrossolúveis. A distinção entre as vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis é importante; embora as primeiras sejam mais facilmente armazenadas no corpo, elas podem ser precariamente absorvidas em desordens de má absorção de gorduras, causadas por perturbações das funções digestivas (Capítulo 14).
- Certas vitaminas podem ser sintetizadas endogenamente — a vitamina D, a partir de esteroides precursores, a vitamina K e a biotina pela microflora intestinal, e a niacina a partir do triptofano, um aminoácido essencial. Não obstante essa síntese endógena, suplemento alimentar de todas as vitaminas é essencial para a saúde.
- A deficiência de uma única vitamina é incomum, e as deficiências de vitaminas (individual ou múltiplas) podem estar submersas em uma DPE concomitante.

Nas seções seguintes, as vitaminas A, D e C são apresentadas com algum detalhe por causa das suas amplas funções e as alterações morfológicas nos estados de deficiência. Isso é seguido por um resumo em forma de tabela das principais consequências das deficiências vitamínicas remanescentes (E, K, complexo B) e de alguns minerais essenciais.

Vitamina A

Vitamina A é o nome genérico para um grupo lipossolúvel de compostos relacionados que incluem *retinol, retinal e ácido retinoico*, que apresentam as mesmas atividades biológicas. Retinol é o nome químico para a vitamina A. Ele é a forma de transporte e, como os ésteres de retinol, também a forma de armazenamento. Um termo amplamente utilizado, *retinoides*, refere-se às substâncias químicas naturais e sintéticas que são estruturalmente relacionadas com a vitamina A, mas não apresentam necessariamente atividade de vitamina A. Os alimentos derivados de animais, como peixes, fígado, ovos, leite e manteiga, são importantes fontes alimentares de vitamina A pré-formada. Vegetais amarelos e folhas verdes, como a cenoura, a abóbora e o espinafre, fornecem grande quantidade de carotenoides, muitos dos quais são provitaminas metabolizadas em vitamina A ativa no organismo. Os carotenoides contribuem aproximadamente com 30% da vitamina A na dieta humana; o mais importante deles é o β-caroteno, que é eficientemente convertido em vitamina A. A ingestão diária recomendada de vitamina A é expressa em equivalentes de retinol, para considerar tanto a vitamina A pré-formada quanto o β-caroteno.

Assim como acontece com todas as gorduras, a digestão e a absorção dos carotenoides e retinoides requerem a bile e as enzimas pancreáticas. O retinol (geralmente ingerido como ésteres de retinol) e o β-caroteno são absorvidos através da parede intestinal, onde o β-caroteno é convertido em retinol (Fig. 7-18). O retinol é então transportado em quilomícrons, sendo levado para as células do fígado por meio do receptor de apolipoproteína E. Mais de 90% das reservas de vitamina A do corpo são armazenadas no fígado, predominantemente nas células estreladas perissinusoidais (células de Ito). Em pessoas saudáveis que consomem dieta adequada, essas reservas são suficientes para as necessidades corporais por pelo menos seis meses. Os ésteres de retinol armazenados no fígado podem ser mobilizados; antes da liberação, o retinol se liga a uma específica proteína ligadora de retinol (RBP), sintetizada no fígado. A absorção de retinol e RBP nos tecidos periféricos é dependente de receptores de RBP na superfície celular. Depois da absorção pelas células, o retinol é liberado e o RBP retorna para a corrente sanguínea (reciclagem). O retinol pode ser armazenado nos tecidos periféricos como ésteres de retinol ou ser oxidado para formar o ácido retinoico.

Função. Nos seres humanos, as funções mais bem definidas de vitamina A são as seguintes:

- Manter a visão normal em luz reduzida.
- Potencializar a diferenciação das células epiteliais especializadas, principalmente de células secretoras de muco.
- Aumentar a imunidade a infecções, particularmente em crianças com sarampo.

Além disso, retinoides, β-caroteno e alguns carotenoides relacionados podem funcionar como fotoprotetores e agentes antioxidantes. Os retinoides apresentam amplos efeitos biológicos, incluindo os efeitos sobre o desenvolvimento embrionário, diferenciação e proliferação das células, e metabolismo lipídico.

- O *processo visual* envolve quatro formas de pigmentos que contêm vitamina A: rodopsina (localizada nos bastonetes), um pigmento mais sensível à luz e, portanto, importante na iluminação reduzida; e três iodopsinas (localizadas nas células cônicas), cada uma respondendo a uma cor específica sob

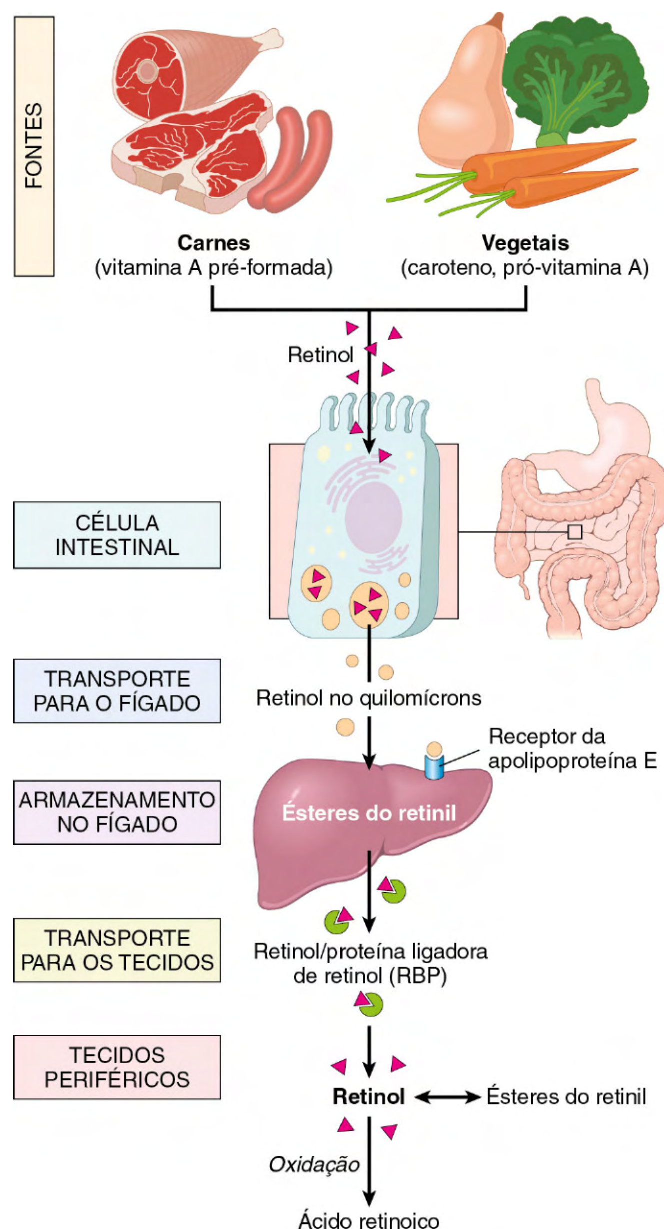


Figura 7-18 Metabolismo da vitamina A.

luz clara. A síntese de rodopsina a partir do retinol envolve (1) a oxidação para todo-*trans*-retinal, (2) a isomerização para 11-*cis*-retinal e (3) a interação com a opsina para formar rodopsina. Um fóton de luz causa a isomerização da 11-*cis*-retinal para todo-*trans*-retinal e uma sequência de alterações na configuração da rodopsina, que produz um sinal visual. Nesse processo, um impulso nervoso é gerado (por alterações no potencial de membrana) e transmitido por meio dos neurônios da retina para o cérebro. Durante a adaptação ao escuro, uma parte do todo-*trans*-retinal é reconvertida em 11-*cis*-retinal, porém a maior parte é reduzida a retinol e perdida para a retina, o que explica a necessidade de suprimento contínuo de retinol.

- A vitamina A e o ácido retinoico desempenham um papel importante na *diferenciação ordenada do epitélio mucossecretor*. Quando existe estado de deficiência, o epitélio sofre metaplasia escamosa e diferenciação para um epitélio queratinizado. O ácido todo-*trans*-retinoico (ATRA), um ácido potente derivado da vitamina A, exerce os seus efeitos através da ligação aos receptores do ácido retinoico (RAR), que regulam a diferenciação de células mieloides. Esse acoplamento constitui a base para a notável capacidade do ATRA em induzir a remissão da leucemia promielocítica aguda (LPA). Nessa leucemia, a translocação t(15;17) (Capítulo 11) resulta na fusão do gene truncado *RARA* localizado no cromossomo 17 com o gene *PML* no cromossomo 15. A fusão desses genes codifica uma proteína RAR anormal que bloqueia a expressão de genes necessários para a diferenciação das células mieloides. Doses farmacológicas de ATRA superam esse bloqueio, fazendo com que os promielócitos malignos se diferenciem em neutrófilos e, em seguida, ocorre a morte dessas células. Quando combinada com outros agentes quimioterápicos convencionais ou com sais de arsênico, a terapêutica com ATRA é frequentemente curativa nas LPA. Deve-se notar que o ácido retinoico não tem efeito sobre a visão.
- A vitamina A desempenha um papel na *resistência do hospedeiro* a infecções. A suplementação de vitamina A pode reduzir a morbidade e a mortalidade para algumas formas de diarreia. Da mesma forma, a suplementação em crianças pré-escolares com sarampo, particularmente aquelas que estão desnutridas, pode reduzir a mortalidade e as complicações da doença, incluindo as lesões oculares e a cegueira.

  Os efeitos da vitamina A sobre infecções provavelmente resultam, em parte, da sua capacidade de estimular o sistema imunológico por meio de mecanismos ainda pouco conhecidos. As infecções podem reduzir a biodisponibilidade de vitamina A, possivelmente por induzir a resposta de fase aguda, que parece inibir a síntese de RBP no fígado. A queda na RBP hepática provoca diminuição da circulação de retinol, o que reduz a disponibilidade tecidual de vitamina A. O efeito benéfico da vitamina A na diarreia pode estar relacionada com a manutenção e o restabelecimento da integridade do epitélio intestinal.

Estados de Deficiência. A deficiência de vitamina A ocorre em todo o mundo como consequência da desnutrição ou absorção de gordura deficiente. Em crianças, as reservas de vitamina A são esgotadas pelas infecções, e a absorção da vitamina é pobre em recém-nascidos. Em adultos, a deficiência de vitamina A em conjunto com a depleção de outras vitaminas lipossolúveis pode desenvolver um conjunto de síndromes de má absorção (como doença celíaca, doença de Crohn e colite). A cirurgia bariátrica e o uso contínuo de laxantes de óleo mineral também podem levar à deficiência. Os múltiplos efeitos da deficiência de vitamina A são discutidos a seguir.

- Como já discutido, a vitamina A é um componente da rodopsina e de outros pigmentos visuais. Não surpreendentemente, uma das primeiras manifestações de deficiência de vitamina A são os problemas na visão, especialmente à luz reduzida (*cegueira noturna*).
- Outros efeitos da deficiência de vitamina A estão relacionados com o papel da vitamina A na manutenção da diferenciação das células epiteliais (Fig. 7-19). A deficiência persistente dá origem a uma série de alterações envolvendo metaplasia epitelial e queratinização. As alterações mais devastadoras ocorrem nos olhos e resultam em uma condição clínica denominada *xeroftalmia* (olhos secos). Inicialmente, ocorre a secura da conjuntiva (xerose conjuntival) à medida que o epitélio lacrimal e mucossecretor normal é substituído por epitélio queratinizado. Isso é seguido pelo acúmulo de resíduos de queratina em pequenas placas opacas (*manchas de Bitot*) e, eventualmente, erosão da superfície áspera da córnea, levando a amolecimento e destruição da córnea (*queratomalacia)* e cegueira total.

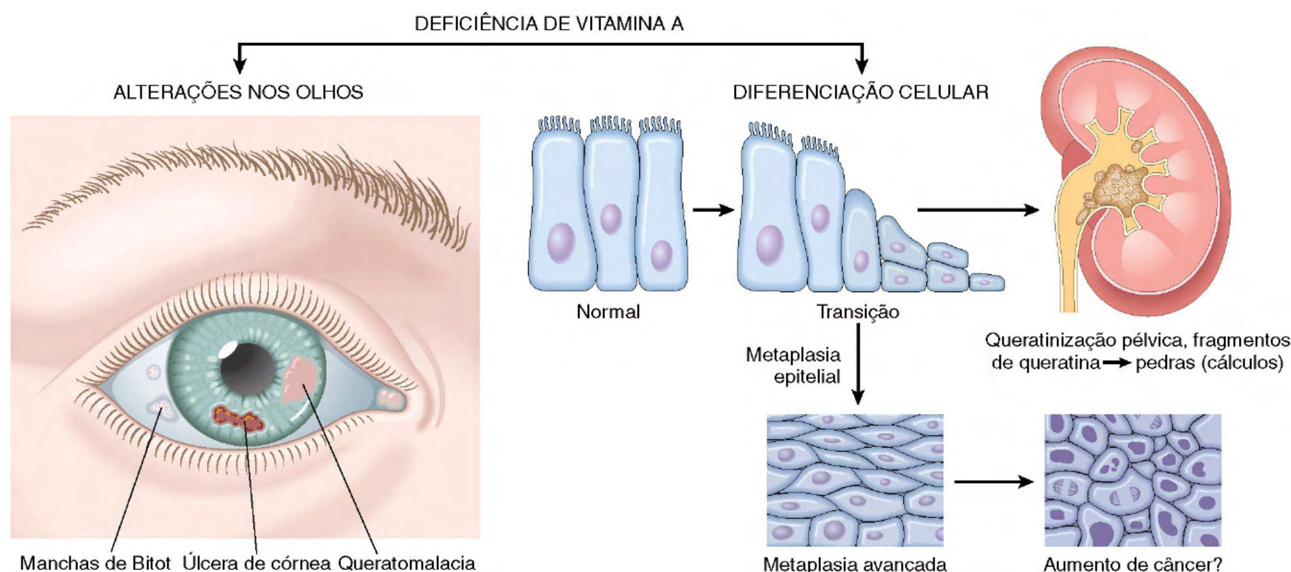


Figura 7-19 Deficiência de vitamina A: consequências principais nos olhos e na produção de metaplasia queratinizante na superfície do epitélio especializado, e o seu possível papel na metaplasia epitelial. A cegueira noturna e a deficiência imunológica não são descritas.

- A deficiência de vitamina A também leva à substituição do epitélio que reveste as vias respiratórias superiores e do trato urinário por queratinização das células escamosas (*metaplasia escamosa*). A perda do epitélio mucociliar das vias aéreas predispõe os pacientes afetados a infecções pulmonares, e a descamação dos restos de queratina no trato urinário predispõe a cálculos renais e vesicais. A hiperplasia e a *hiperqueratinização da epiderme* com obstrução dos ductos das glândulas anexas podem produzir dermatose folicular ou papular.
- Outra consequência grave da deficiência de vitamina A é a imunodeficiência. Esse comprometimento imunológico leva a altas taxas de mortalidade com infecções comuns, como sarampo, pneumonia e diarreia infecciosa. Em algumas partes do mundo, onde a prevalência de deficiência de vitamina A é alta, suplementação alimentar reduz as taxas de mortalidade provenientes das doenças infecciosas em 20-30% dos casos.

Toxicidade da Vitamina A. O excesso de vitamina A (em curto ou longo prazo) pode produzir manifestações tóxicas — um ponto de preocupação devido às megadoses comercializadas por alguns vendedores de suplementos. As consequências da hipervitaminose A aguda foram primeiramente descritas em 1597 por Gerrit de Veer, um carpinteiro de navios encalhados no Ártico, que relatou em seu diário os sintomas graves que ele e outros membros da tripulação desenvolveram após ingerirem o fígado de um urso polar. Com essa história cautelosa em mente, o "comedor aventureiro" deve notar que a toxicidade aguda de vitamina A também foi descrita em pessoas que ingeriram fígado de baleia, tubarão e até mesmo de atum!

Os sinais e sintomas da toxicidade aguda incluem dor de cabeça, tontura, vômito, letargia, e visão turva, que podem ser confundidos com os de um tumor cerebral. A toxicidade crônica está associada a perda de peso, anorexia, náuseas, vômitos e dores ósseas e nas articulações. O ácido retinoico estimula a produção e a atividade dos osteoclastos, que levam a aumento da reabsorção óssea e a alto risco de fraturas. Embora os retinoides sintéticos utilizados para o tratamento de acne não estejam associados a essas complicações, seu uso durante a gravidez deve ser evitado devido ao efeito teratogênico bem estabelecido dos retinoides.

Vitamina D

A principal função da vitamina D lipossolúvel é a manutenção de níveis plasmáticos normais de cálcio e fósforo. A vitamina D é necessária para a prevenção de doenças ósseas como *raquitismo* (em crianças cujas epífises não estão completamente fechadas), *osteomalacia* (em adultos) e tetania hipocalcêmica. Em relação à tetania, a vitamina D mantém a concentração correta de cálcio ionizado no compartimento do fluido extracelular. Quando a deficiência se desenvolve, a queda do cálcio ionizado nos líquidos extracelulares resulta na excitação contínua dos músculos (tetania). O foco desta seção é a função da vitamina D na regulação dos níveis séricos de cálcio no soro.

Metabolismo. A principal fonte de vitamina D para os seres humanos é a sua síntese endógena na pele pela conversão fotoquímica de um precursor, o 7-desidrocolesterol, através da energia solar ou artificial de luz UV. A irradiação desse composto forma o *colecalciferol*, conhecido como vitamina D_3. Neste texto, por questão de simplicidade, o nome *vitamina D* é utilizado para se referir a esse composto.

Sob condições normais de exposição solar, cerca de 90% das necessidades de vitamina D são endogenamente derivadas do 7-desidrocolesterol, que está presente na pele. No entanto, os indivíduos afro-descendentes podem apresentar menor produção de vitamina D na pele, devido à pigmentação pela melanina (talvez um pequeno preço a pagar pela proteção contra as neoplasias malignas induzidas pela radiação UV). O restante é proveniente de fontes alimentares, como peixes de águas salgadas, plantas e grãos. Nas fontes vegetais, a vitamina D está presente em uma forma precursora, o ergosterol, que é convertido em vitamina D no corpo.

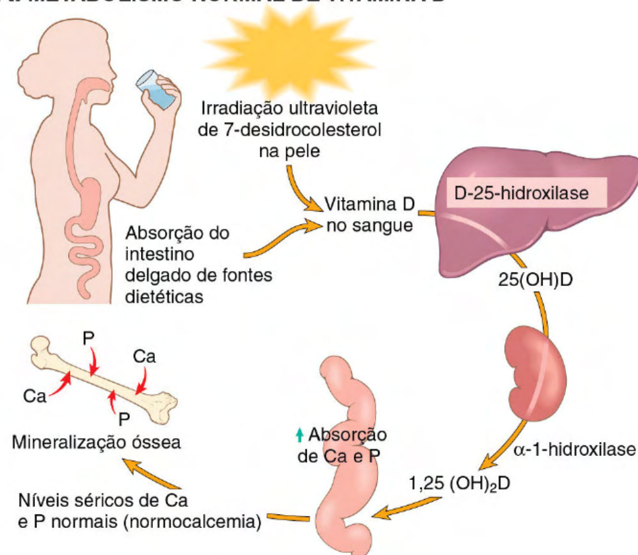
O metabolismo da vitamina D pode ser descrito da seguinte forma (Fig. 7-20):

1. Absorção de vitamina D juntamente com outras gorduras no intestino ou a síntese de seus precursores na pele.

2. Ligação ao plasma α_1-globulina (proteína de ligação à vitamina D) e seu transporte para o fígado.
3. Conversão da 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) em 25-hidroxilase no fígado.
4. Conversão de 25-OH-D em 1,25-di-hidroxivitamina D em 1,25-$(OH)_2$-D (biologicamente, a forma mais ativa da vitamina D) através da α_1-hidroxilase nos rins.

A produção renal de 1,25-$(OH)_2$-D é regulada através de três mecanismos:

- *Hipocalcemia que estimula a secreção do hormônio da paratireoide (PTH)*, que por sua vez aumenta a conversão de 25-OH-D em 1,25$(OH)_2$-D, pela ativação da α_1-hidroxilase.



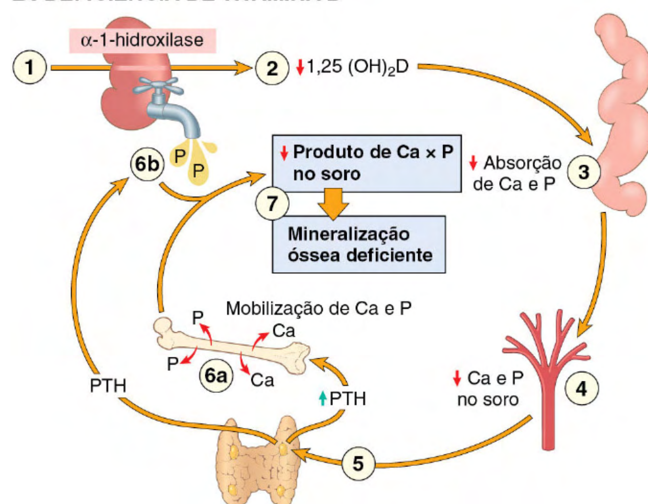


Figura 7-20 A, Metabolismo normal da vitamina D. **B,** Deficiência de vitamina D. Há um substrato inadequado para a hidroxilase renal (*1*), obtendo-se deficiência de 1,25-$(OH)_2$D (*2*) e de absorção de cálcio e de fósforo a partir do intestino (*3*) com consequente depressão dos níveis séricos de Ca e P (*4*). A hipocalcemia ativa a glândula paratireoide (*5*), fazendo com que haja mobilização de cálcio e fósforo a partir do osso (*6a*). Simultaneamente, o hormônio da paratireoide (PTH) induz a perda de fosfato na urina (*6b*) e retém cálcio. Por conseguinte, os níveis séricos de cálcio são normais ou próximos dos normais, mas os níveis de fosfato estão baixos; por isso, a mineralização fica prejudicada (*7*).

- *Hipofosfatemia ativando diretamente a α_1-hidroxilase*, aumentando a formação de 1,25$(OH)_2$-D.
- Através de um circuito de realimentação, os níveis elevados de 1,25-$(OH)_2$-D regulam negativamente a síntese desse metabólito pela inibição da ação de α_1-hidroxilase. A redução de 1,25-$(OH)_2$-D apresenta o efeito oposto.

Funções. Como os retinoides e os hormônios esteroides, o 1,25-$(OH)_2$-D atua pela ligação a um receptor nuclear de alta afinidade que, por sua vez, se liga a sequências reguladoras de DNA, induzindo desse modo a transcrição de genes-alvo específicos. Os receptores para o 1,25-$(OH)_2$-D estão presentes na maioria das células nucleadas do corpo, e eles transduzem sinais que resultam em várias atividades biológicas, além daquelas envolvidas na homeostase do cálcio e do fósforo. No entanto, a função da vitamina D mais bem compreendida se relaciona com a manutenção dos níveis plasmáticos normais de cálcio e fósforo, através da ação sobre intestinos, ossos e rins (Fig. 7-20).

A forma ativa da vitamina D:

- *Estimula a absorção intestinal de cálcio* através de regulação positiva do transporte de cálcio nos enterócitos.
- *Estimula a reabsorção do cálcio nos túbulos renais distais.*
- *Colabora com o PTH para regular o cálcio no sangue.* Isso ocorre, em parte, através de regulação positiva do RANK ligante nos osteoblastos, que por sua vez ativa os receptores do RANK nos precursores dos osteoclastos. A ativação do RANK produz sinais que aumentam a diferenciação dos osteoclastos e das atividades de reabsorção óssea (Capítulo 20).
- *Promove a mineralização óssea.* A vitamina D é necessária para a mineralização da matriz óssea e da cartilagem da epífise durante a formação dos ossos longos e chatos. Ela estimula os osteoblastos a sintetizar a proteína osteocalcina de ligação ao cálcio, que promove a deposição de cálcio.

É importante salientar que os efeitos da vitamina D sobre o osso dependem das concentrações de cálcio no plasma: por um lado, em estados hipocalcêmicos, o 1,25-$(OH)_2$-D em conjunto com o PTH aumenta a reabsorção de cálcio e fósforo do osso para suportar os níveis sanguíneos. Por outro lado, em estados normais de cálcio, a vitamina D também é necessária para a deposição de cálcio na cartilagem epifisária e na matriz osteoide.

Estados de Deficiência

O *raquitismo* em crianças durante a fase de crescimento e *osteomalacia* em adultos são doenças ósseas com distribuição mundial. Ambas podem resultar de dietas deficientes em cálcio e vitamina D, mas provavelmente o fator mais importante é a exposição à luz solar limitada (p. ex., em mulheres extremamente cobertas; crianças nascidas de mãe que tem gestações frequentes, seguidas por lactação, o que leva à deficiência de vitamina D; e habitantes nórdicos com escassa luz solar). Outras causas menos comuns de raquitismo e osteomalacia incluem doenças renais, causando diminuição na síntese da 1,25-$(OH)_2$-D ou depleção de fosfato, e desordens de má absorção. Embora o raquitismo e a osteomalacia raramente ocorram fora dos grupos de alto risco, formas mais leves de deficiência de vitamina D (também chamada de insuficiência de vitamina D), levando a perda óssea e fraturas do quadril, são comuns entre as pessoas idosas. Os estudos também sugerem que a vitamina D pode ser importante para evitar a desmineralização dos ossos. Verifica-se que certas variantes, determinadas geneticamente, do receptor de vitamina D estão associadas com perda acelerada dos minerais do osso durante o envelhecimento e também com certas formas familiares de osteoporose (Capítulo 20).

Independentemente da causa, uma deficiência de vitamina D tende a causar hipocalcemia. Quando isso ocorre, estimula a produção de PTH que (1) ativa α_1-hidroxilase renal, aumentando a quantidade de vitamina D ativa e a absorção de cálcio, (2) mobiliza o cálcio do osso, (3) reduz a excreção renal de cálcio e (4) aumenta a excreção renal de fosfato. Assim, o nível sérico de cálcio é restaurado para próximo do normal, mas a hipofosfatemia persiste e, assim, a mineralização do osso é prejudicada ou há renovação óssea elevada.

A compreensão das alterações morfológicas do raquitismo e da *osteomalacia* é facilitada por um breve resumo do desenvolvimento e manutenção do osso normal. O desenvolvimento de ossos chatos do esqueleto envolve a ossificação intramembranosa, enquanto a formação dos ossos tubulares longos reflete a ossificação endocondral. Na formação óssea intramembranosa, as células mesenquimais diferenciam diretamente em osteoblastos, que sintetizam a matriz osteoide de colágeno, na qual o cálcio é depositado. Em contraste, na ossificação endocondral, a cartilagem de crescimento nas placas epifisárias é mineralizada provisoriamente e, em seguida, progressivamente reabsorvida e substituída por matriz osteoide, que sofre mineralização para formar osso (Fig. 7-21, A).

MORFOLOGIA

O transtorno básico, tanto no raquitismo quanto na osteomalacia, é o excesso de matriz óssea desmineralizada. No entanto, as alterações que ocorrem nos ossos em crescimento de crianças com raquitismo são complicadas pela calcificação provisória inadequada da cartilagem da epífise, que atrapalha o crescimento ósseo endocondral. A seguinte sequência ocorre no raquitismo:

- Crescimento excessivo da cartilagem epifisária devido à calcificação provisória inadequada e falha na maturação e desintegração das células da cartilagem.
- Persistência das massas de cartilagem irregulares e distorcidas, muitas das quais se projetam na cavidade da medula.
- Deposição de matriz osteoide nos remanescentes cartilaginosos inadequadamente mineralizados.
- Rompimento de substituição ordenada da cartilagem pela matriz osteoide, com alargamento e expansão lateral da junção osteocondral (Fig. 7-2, B).
- Crescimento excessivo anormal de capilares e fibroblastos na zona desorganizada resultante de microfraturas e pressões em ossos mineralizados inedequadamente (fracos e malformados).
- Deformação esquelética devida à perda de rigidez estrutural dos ossos em desenvolvimento.

As alterações esqueléticas no raquitismo dependem da gravidade e duração do processo e, principalmente, das tensões a que são submetidos os ossos individuais. Durante a fase do engatinhar na infância, a cabeça e o tórax sustentam as maiores tensões. O amolecimento do osso occipital pode torná-lo plano, e os ossos parietais podem entortar para dentro (devido à pressão); com a liberação da pressão, o recuo elástico encaixa os ossos de volta às suas posições iniciais (**craniotabes**). O excesso de tecido osteoide produz **protuberância frontal** e aparência quadrada para a cabeça. A deformação do tórax resulta do crescimento excessivo de cartilagem ou de tecido osteoide na junção costocondral, produzindo o "**rosário raquítico**". As áreas metafisárias enfraquecidas das costelas estão sujeitas à força dos músculos respiratórios que se dobram para dentro, criando assim uma protrusão anterior do esterno (**deformidade em peito de pombo**). A tração para dentro na margem do diafragma cria o **sulco de Harrison**, cinturando a cavidade torácica na margem inferior da caixa costal. A pelve pode ficar deformada. Quando uma criança que já está andando desenvolve raquitismo, as deformidades geralmente afetam a coluna, a pelve e os ossos longos (p. ex.,

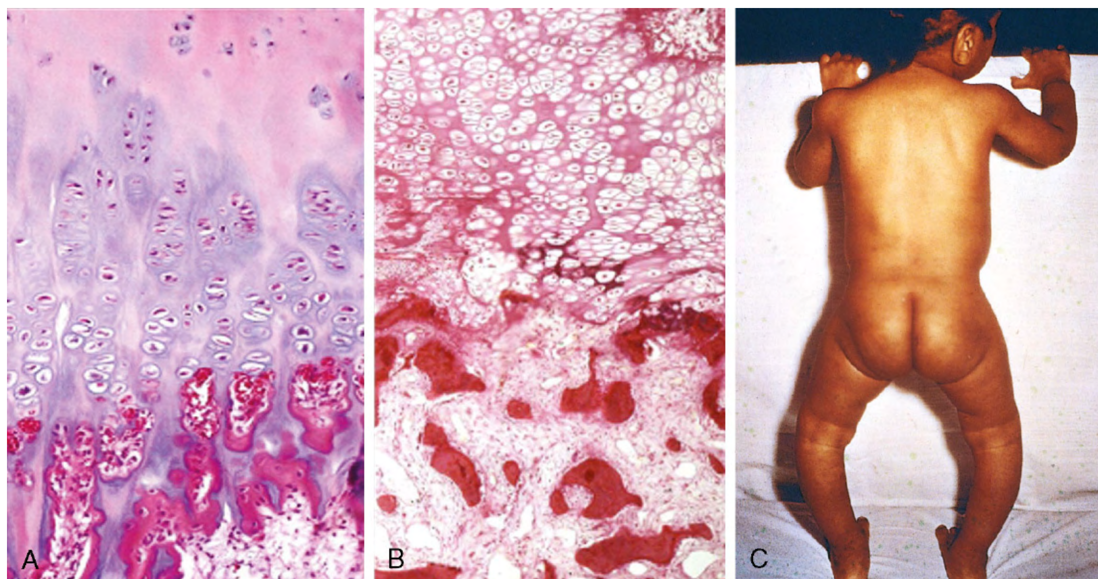


Figura 7-21 Raquitismo. **A,** Junção costocondral normal de uma criança. Observe a formação de cartilagem em paliçada e transição ordenada de cartilagem para um novo osso. **B,** Junção costocondral raquítica onde a cartilagem em paliçada está ausente. Trabéculas mais escuras são ossos bem formados; trabéculas mais claras consistem em osteoide não calcificado. **C,** Observe o arqueamento das pernas, devido à formação óssea mal mineralizada, em criança com raquitismo.

(B, Cortesia do Dr. Andrew E. Rosenberg, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts.)

a tíbia), causando principalmente **lordose lombar** e **entortamento das pernas** (Fig. 7-21, C).

Em adultos, a deficiência de vitamina D desordena a remodelação óssea normal que ocorre ao longo da vida. A matriz osteoide neoformada estabelecida pelos osteoblastos é inadequadamente mineralizada, produzindo excesso de osteoide persistente, que é uma característica da osteomalacia. Embora os contornos do osso não sejam afetados, o osso fica fraco e vulnerável a microfraturas ou a fraturas graves, que são mais suscetíveis de afetar os corpos vertebrais e o colo do fêmur. No exame histopatológico, o tecido osteoide não mineralizado pode ser visualizado como uma camada espessa da matriz (corado de rosa na coloração de hematoxilina e eosina — HE), disposta sobre a mais basofílica, normalmente a trabécula mineralizada.

Toxicidade. A exposição prolongada à luz solar normal não produz excesso de vitamina D, mas megadoses de vitamina D administrada por via oral podem levar a hipervitaminose. Em crianças, a hipervitaminose D pode assumir a forma de calcificações metastáticas dos tecidos moles (como os rins); nos adultos, provoca dores ósseas e hipercalcemia. É interessante salientar que o potencial tóxico dessa vitamina é tão elevado que, em doses suficientemente grandes, se comporta como potente raticida!

Vitamina C (Ácido Ascórbico)

Uma deficiência de vitamina C (hidrossolúvel) leva ao desenvolvimento de *escorbuto*, caracterizado principalmente por *doenças ósseas em crianças em fase de crescimento* e *hemorragias e defeitos de cicatrização em crianças e adultos*. Os marinheiros da Marinha Real Britânica foram apelidados de *"limeys"* porque, no final do século XVIII, a Marinha começou a fornecer limões e suco de limão a eles para prevenir o escorbuto durante a longa permanência dos marinheiros no mar. Foi apenas em 1932 que o ácido ascórbico foi identificado e sintetizado. Ao contrário da vitamina D, o ácido ascórbico não é sintetizado de forma endógena nos seres humanos; logo, somos inteiramente dependentes de uma dieta para esse nutriente. A vitamina C está presente no leite e em alguns produtos de origem animal (peixe, fígado), sendo abundante em enorme variedade de frutas e legumes. Todas as dietas, incluindo as mais restritas, fornecem quantidades adequadas de vitamina C.

Função. O ácido ascórbico atua em várias vias biossintéticas, acelerando as reações de hidroxilação e amidação. A função mais claramente estabelecida da vitamina C é a ativação das prolil e lisil hidroxilases a partir de precursores inativos, permitindo a hidroxilação de procolágeno. O procolágeno hidroxilado inadequadamente não pode adquirir configuração helicoidal estável ou fazer ligação cruzada adequadamente, sendo pouco secretado pelos fibroblastos. Essas moléculas que são secretadas perdem a resistência à tração e são mais solúveis e vulneráveis à degradação enzimática. O colágeno, que normalmente apresenta o maior teor de hidroxiprolina, é o mais afetado, particularmente nos vasos sanguíneos, sendo responsável pela predisposição a hemorragias no escorbuto. Além disso, uma deficiência de vitamina C suprime a síntese de polipeptídeos do colágeno, independentemente dos efeitos sobre a hidroxilação da prolina.

A vitamina C também possui propriedades antioxidantes. Elas incluem a capacidade de eliminar os radicais livres diretamente e a participação nas reações metabólicas que regeneram a forma antioxidante da vitamina E.

Estados de Deficiência. As consequências da deficiência de vitamina C estão ilustradas na Figura 7-22. Felizmente, por causa da abundância de ácido ascórbico nos alimentos, o escorbuto deixou de ser um problema mundial. Às vezes, é encontrado mesmo em populações de classe alta, como deficiência secundária, particularmente entre idosos, pessoas que vivem sozinhas, e alcoólatras crônicos — grupos frequentemente caracterizados por padrões alimentares inadequados. Ocasionalmente, o escorbuto aparece em pacientes submetidos a diálise peritoneal, hemodiálise e os que aderem a dietas da moda.

Toxicidade. A crença popular de que megadoses de vitamina C protege contra a gripe comum ou pelo menos aliviam os sintomas não foi confirmada por estudos clínicos controlados.

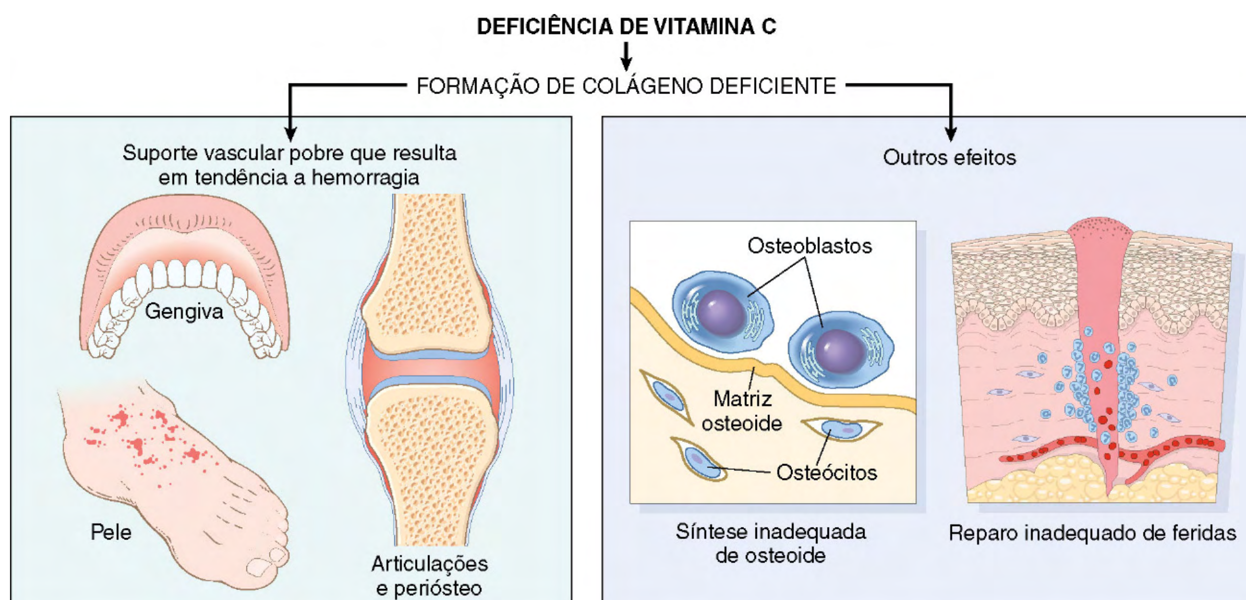


Figura 7-22 Principais consequências da deficiência de vitamina C causada por formação de colágeno deficiente. Elas incluem uma tendência a hemorragia devido a pobre suporte vascular, formação inadequada de matriz osteoide e cicatrização prejudicada.

O alívio ligeiro, como pode ser experimentado, provavelmente é resultado da leve ação anti-histamínica do ácido ascórbico. O excesso de vitamina C é prontamente excretado na urina, mas pode causar uricosúria e aumento da absorção de ferro, com o potencial para a sobrecarga de ferro.

Outras vitaminas e alguns minerais essenciais estão listados e brevemente descritos nas Tabelas 7-9 e 7-10. O ácido fólico e a vitamina B_{12} são discutidos no Capítulo 11.

RESUMO

Doenças Nutricionais

- A DPE primária é uma causa comum de mortes em crianças de países pobres. As duas principais síndromes da DPE são o marasmo e o *kwashiorkor*. A DEP secundária ocorre em pacientes com doenças crônicas e com câncer avançado (como resultado da caquexia).
- O *kwashiorkor* é caracterizado por hipoalbuminemia, edema generalizado, fígado gorduroso, alterações da pele e defeitos na imunidade. É causado por dieta pobre em proteína, mas normal em calorias.
- O marasmo é caracterizado por emagrecimento resultante da perda de massa muscular e de gordura, com preservação relativa da albumina sérica. É causado por dietas severamente pobres em calorias (proteica e não proteica).
- A anorexia nervosa é uma inanição autoinduzida, sendo caracterizada por amenorreia e múltiplas manifestações de níveis reduzidos do hormônio da tireoide. A bulimia é uma condição em que o vômito é induzido após a ingestão de alimentos em excesso.
- As vitaminas A e D são vitaminas lipossolúveis, com atividades amplamente variadas. A vitamina C e os membros da família da vitamina B são hidrossolúveis (a Tabela 7-9 lista as funções das vitaminas e as síndromes de deficiência).

Obesidade

Nos Estados Unidos, a obesidade atingiu proporções epidêmicas. A prevalência da obesidade aumentou de 13% para 34% entre 1960-2008. Em 2009, 68% dos americanos entre 20-75 anos de idade estavam acima do peso. Igualmente alarmante, a obesidade infantil, um forte indicador de obesidade nos adultos, também aumentou cerca de 2-3 vezes durante o mesmo período. Estudos recentes sugerem que a epidemia de obesidade também está se espalhando rapidamente em países em desenvolvimento, como a Índia. Globalmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que até o ano 2015, 700 milhões de adultos serão obesos. As causas dessa epidemia são complexas, mas, sem dúvida, estão relacionadas a mudanças sociais na dieta e nos níveis de atividade física. *A obesidade está associada a um risco*

Tabela 7-9 Vitaminas: Principais Funções e Síndromes de Deficiências

Vitamina	Funções	Síndromes de Deficiência
Lipossolúveis		
Vitamina A	Componente do pigmento visual	Cegueira noturna, xeroftalmia, cegueira
	Manutenção do epitélio especializado	Metaplasia escamosa
	Manutenção da resistência a infecção	Vunerabilidade a infecções, particularmente sarampo
Vitamina D	Facilitar a absorção intestinal de cálcio e fósforo, e mineralização óssea	Raquitismo em crianças Osteomalacia em adultos
Vitamina E	Principal oxidante; elimina os radicais livres	Degeneração espinocerebelar
Vitamina K	Cofator na carboxilação hepática dos pró-coagulantes — fatores II (protombina), VII, IX e X; e proteínas C e S	Diatése hemorrágica
Hidrossolúveis		
Vitamina B_1 (tiamina)	Assim como o pirofosfato, é uma coenzima nas reações de decarboxilação	Beribéri seco ou úmido, síndrome de Wernicke, síndrome de Korsakoff
Vitamina B_2 (riboflavina)	Convertida em coenzimas mononucleotídeo flavina e dinucleotídeo flavina-adenina, cofator para diversas enzimas no metabolismo intermediário	Queilose, estomatite, glossite, dermatite, vascularização da córnea
Niacina	Incorporada ao dinucleotídeo nicotinamida-adenina (NAD) e fosfato NAD; envolvida em uma variedade de reações de oxidação-redução (redox)	Pelagra — os três D: demência, dermatite, diarreia
Vitamina B_6 (piridoxina)	Derivativos servem como coenzimas em várias reações intermediárias	Queilose, estomatite, glossite, dermatite, neuropatia periférica
Vitamina B_{12}	Necessária para o metabolismo normal do folato e síntese do DNA Manutenção da mielinização dos tratos da medula espinhal	Combinada com doença sistêmica (anemia megaloblástica e degeneração dos tratos posterolaterais da medula espinhal
Vitamina C	Serve para várias reções redox e hidroxilação do colágeno	Escorbuto
Folato	Essencial para transferir e usar uma unidade de carbono na síntese do DNA	Anemia megaloblástica, defeitos dos tubos neurais
Ácido pantotênico	Incorporado à coenzima A	Nenhuma síndrome não experimental reconhecida
Biotina	Cofator nas reações de carboxilação	Nenhuma síndrome clínica claramente definida

Tabela 7-10 Oligoelementos Selecionados e Síndromes de Deficiências

Elemento	Função	Base da Deficiência	Características Clínicas
Zinco	Componentes de enzimas, principalmente oxidases	Suplementação inadequada em dietas artificiais Interferência com a absorção de outros constituintes dietéticos Erros inatos do metabolismo	Erupção ao redor dos olhos, boca nariz, ânus chamada de acrodermatite enteropática Anorexia e diarreia Retardo do crescimento em crianças Função mental deprimida Cicatrização de feridas e resposta imunológica deprimidas Visão noturna deficiente Infertilidade
Ferro	Componente essencial da hemoglobina, bem como várias metaloenzimas que contêm ferro	Dieta inadequada Perda sanguínea crônica	Anemia microcítica hipocrômica
Iodo	Componente do hormônio da tireoide	Fornecimento inadequado de alimentos e água	Bócio e hipotireoidismo
Cobre	Componente do citocromo c oxidase, dopamina β-hidroxilase, tirosinase, oxilase lisil e enzimas desconhecidas envolvidas na ligação cruzada do colágeno	Suplementação inadequada em dietas artificiais Interferência com absorção	Fraqueza muscular Defeitos neurológicos Ligação cruzada do colágeno anormal
Fluoreto	Mecanismo desconhecido	Fornecimento inadequado no solo e na água Suplementação inadequada	Cáries dentárias
Selênio	Complemento da glutationa peroxidase Antioxidante com vitamina E	Quantidade inadequada no solo e na água	Miopatia Miocardiopatia (doença de Keshan)

aumentado de várias doenças importantes (*p. ex., diabetes, hipertensão*), constituindo um grande problema de saúde pública. De fato, em 2009, foi estimado que o custo dos cuidados da saúde associados à obesidade subiu para 147 bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos, um preço que parece subir de acordo com a cintura coletiva da nação.

A *obesidade* é definida como um estado de peso corporal aumentado, devido ao acúmulo de tecido adiposo, que é de magnitude suficiente para produzir efeitos adversos à saúde. Como se mede o acúmulo de gordura? Vários métodos de alta tecnologia foram criados, mas para efeitos práticos as seguintes medidas são comumente utilizadas:

- Alguma expressão de peso em relação à altura, como a medida chamada de índice de massa corporal (IMC) = (peso em quilogramas)/(altura em metros)^2 ou kg/m^2.
- Medidas de dobras cutâneas.
- Várias circunferências corporais, especialmente a relação da circunferência cintura-quadril.

O IMC está intimamente correlacionado com a gordura corporal. IMC na faixa de 18,5-25 kg/m^2 é considerado normal, enquanto IMC entre 25-30 kg/m^2 identifica excesso de peso (sobrepeso) e com IMC superior a 30 kg/m^2 o indivíduo é considerado obeso. É geralmente aceito que um IMC superior a 30 kg/m^2 confere risco à saúde. Na discussão a seguir, por questão de simplicidade, o termo obesidade é aplicado ao sobrepeso e à obesidade verdadeira.

Os efeitos adversos da obesidade estão relacionados não somente com o peso corporal total, mas também com a distribuição da gordura armazenada. *Obesidade central ou visceral*, em que a gordura se acumula no tronco e na cavidade abdominal (no mesentério e em torno das vísceras), está associada a risco muito maior de várias doenças do que um acúmulo de excesso de gordura com distribuição difusa no tecido subcutâneo.

A etiologia da obesidade é complexa e compreendida de forma incompleta. Estão envolvidos fatores genéticos, ambientais e psicológicos. No entanto, de forma simples, a obesidade é um distúrbio do equilíbrio energético. Os dois lados da equação de energia, a ingestão e os gastos, são finamente regulados por mecanismos neurais e hormonais, de modo que o peso corporal é mantido dentro de um intervalo estreito, durante muitos anos. Aparentemente, esse delicado equilíbrio é controlado por um ponto de ajuste interno, o "lipostato", que detecta a quantidade de reservas de energia (tecido adiposo) e regula a ingestão de alimentos de forma adequada, assim como as despesas de energia. Nos últimos anos, vários "genes da obesidade" foram identificados. Como esperado, eles codificam os componentes moleculares do sistema fisiológico que regula o equilíbrio de energia. Um elemento fundamental na homeostase energética é o gene *LEP* e seu produto, a *leptina*. Esse membro único da família de citocinas, secretado pelos adipócitos, regula ambos os lados da equação de energia — a ingestão de alimentos e o gasto de energia. Como discutido posteriormente, *o efeito final da leptina é reduzir a ingestão de alimentos e aumentar o gasto de energia.*

De forma simplificada, os mecanismos neuro-humorais que regulam o equilíbrio de energia e o peso corporal podem ser divididos em três componentes (Fig. 7-23):

- O *sistema periférico ou aferente* gera sinais de vários locais. Seus principais componentes são a leptina e a adiponectina (produzidas pelos adipócitos), a insulina (pâncreas), a grelina (estômago) e o *peptídeo YY* (íleo e cólon). A leptina reduz a ingestão de alimentos e é discutida em detalhe posteriormente. A secreção de grelina estimula o apetite e pode funcionar como um "sinal iniciador de refeição". O peptídeo YY, liberado pós-prandialmente pelas células endócrinas no íleo e cólon, é um sinal de saciedade.
- O *núcleo arqueado no hipotálamo* processa e integra os sinais periféricos e gera novos sinais que são transmitidos (1) pelos neurônios POMC (pró-opiomelanocortina) e CART (transcritos regulados pela cocaína e anfetamina), e (2) pelos neurônios NPY (neuropeptídeo Y) e AgRP (peptídeo relacionado com agouti).
- O *sistema eferente*, que consiste em neurônios hipotalâmicos regulados pelo núcleo arqueado. Os neurônios POMC/CART

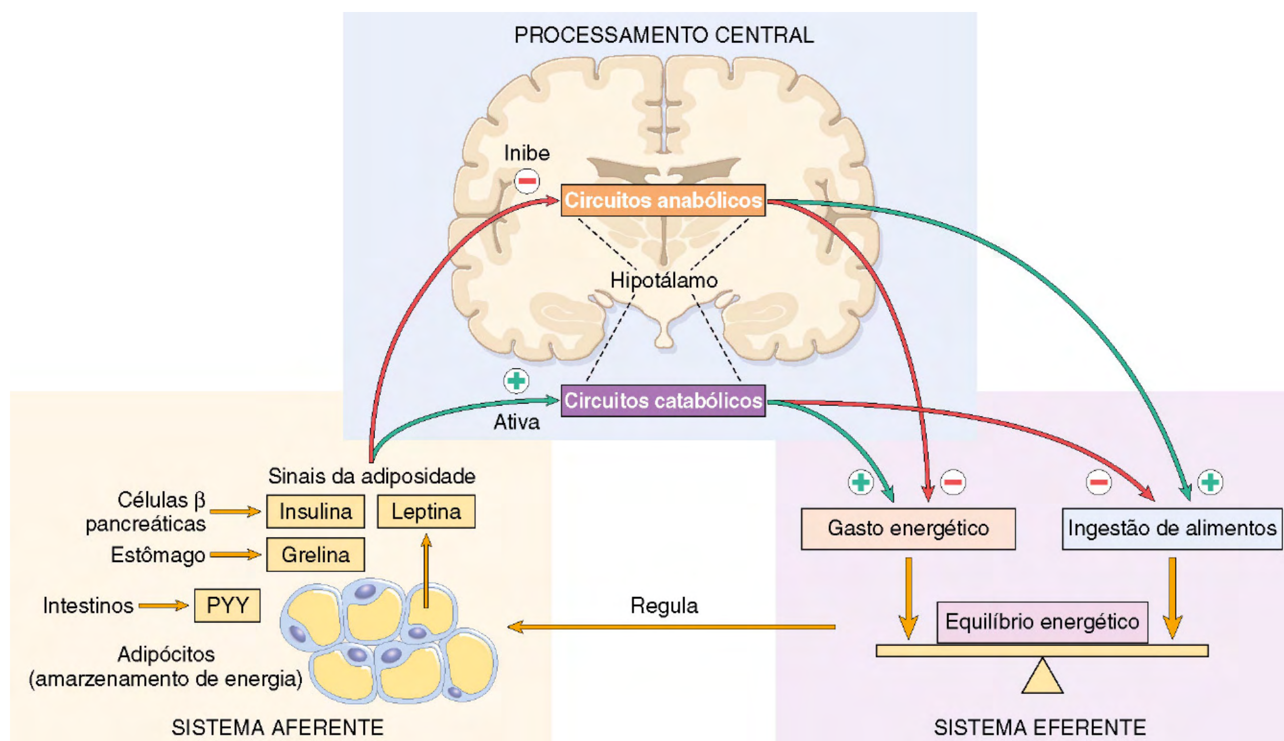


Figura 7-23 Rede de circuitos que regulam o equilíbrio energético. Quando está armazenada energia suficiente no tecido adiposo e o indivíduo está bem alimentado, sinais aferentes de adiposidade (insulina, leptina, grelina, peptídeo YY) são enviados às unidades centrais de processamento neuronal, no hipotálamo. Aqui os sinais de adiposidade inibem os circuitos anabólicos e ativam os circuitos catabólicos. Os ramos efetores desses circuitos centrais então influenciam o equilíbrio energético pela ingestão de alimentos e promovem a inibição do gasto energético. Este, por sua vez, reduz as reservas de energia, e os sinais de adiposidade são amortecidos. Em oposição, quando as reservas de energia estão baixas, os circuitos anabólicos disponíveis assumem à custa dos circuitos catabólicos, para gerar reservas de energia na forma de tecido adiposo.

ativam os neurônios eferentes que aumentam o gasto energético e a perda de peso, enquanto os neurônios NPY/AgRP ativam os neurônios eferentes que promovem a ingestão de alimentos e ganho de peso. Os sinais transmitidos pelos neurônios eferentes também comunicam com os centros do prosencéfalo e mesencéfalo que controlam o sistema nervoso autônomo.

Serão discutidos os três componentes importantes do sistema aferente que regulam o apetite e a saciedade: leptina, tecido adiposo e hormônios intestinais.

Leptina

Através de mecanismos complexos compreendidos de forma incompleta, *o débito da leptina é regulado pela adequação das reservas de gordura*. Com tecido adiposo abundante, a secreção de leptina é estimulada e o hormônio se dirige para o hipotálamo, onde *reduz o consumo de alimentos pela estimulação dos neurônios POMC/CART e inibição dos neurônios NPY/AgRP*. A sequência oposta de eventos ocorre quando há reservas inadequadas de gordura corporal: a secreção de leptina é diminuída e o consumo de alimentos é aumentado. Em pessoas com peso estável, as atividades dessas vias são equilibradas. A leptina também aumenta o gasto de energia ao estimular a atividade física, o gasto de energia e a *termogênese*, que podem ser os mais importantes efeitos catabólicos mediados pela leptina através do hipotálamo. A termogênese parece ser controlada, em parte, por sinais eferentes hipotalâmicos que aumentam a liberação de noradrenalina a partir de terminações nervosas simpáticas no tecido adiposo. As células de gordura expressam β_3-adrenérgicos que, quando estimulados pela noradrenalina, causam a hidrólise de ácidos graxos e também desacoplam a produção de energia a partir do armazenamento.

Em roedores e em seres humanos, as mutações de perda de função que afetam os componentes da via da leptina originam a obesidade maciça. Os camundongos com mutações que desativam o gene da leptina ou de seu receptor deixam de sentir a adequação das reservas de gordura, comportando-se como se fossem desnutridos e comendo de forma voraz. Assim como nos camundongos, as mutações no gene da leptina ou do seu receptor, embora raramente, pode causar obesidade maciça em seres humanos. *Mais comuns são as mutações no gene do receptor 4 da melanocortina, encontrados em 4-5% dos pacientes com obesidade severa.* Esses traços monogênicos salientam a importância da via da leptina no controle do peso corporal, e é possível que os tipos mais comuns de defeitos dessa via sejam descobertos nos obesos. Por exemplo, muitas pessoas obesas possuem níveis elevados de leptina no sangue, sugerindo que a resistência à leptina é prevalente entre os seres humanos.

Tecido Adiposo

Além da leptina, o tecido adiposo produz outros mediadores, como adiponectina, citocinas, quimiocinas e hormônios esteroides, que permitem que o tecido adiposo funcione como um ligante entre o metabolismo dos lípidos, a alimentação e a resposta inflamatória. *O número total de adipócitos é estabelecido durante adolescência* e é maior em pessoas que eram obesas quando crianças, proporcionando outra razão para preocupação com a obesidade infantil. Nos adultos, cerca de 10% dos adipócitos são renovados anualmente; no entanto, o número de adipócitos permanece constante, independentemente da massa corporal

individual. As dietas falham, em parte, porque a perda de gordura dos adipócitos provoca diminuição dos níveis de leptina, estimulando o apetite e diminuindo o gasto energético.

Hormônios Intestinais

Os hormônios intestinais são iniciadores e terminadores, de ação rápida, da vontade de comer. Exemplos prototípicos incluem a grelina e o peptídeo YY (PYY). A *grelina* é produzida no estômago, sendo o único peptídeo do tubo digestivo conhecido que aumenta a ingestão de alimentos. É bem provável que ela atue pelo estímulo dos neurônios NPY/AgRP no hipotálamo. Os níveis de grelina normalmente aumentam antes das refeições e diminuem 1-2 horas após a ingestão, porém essa redução é atenuada em pessoas obesas. O *PYY* é secretado a partir de células endócrinas no íleo e cólon, em resposta à ingestão de alimentos. Sua ação provavelmente ocorre pelo estímulo dos neurônios POMC/CART no hipotálamo, diminuindo assim a ingestão de alimentos.

Consequências Clínicas da Obesidade

A obesidade, particularmente a obesidade central, *é um conhecido fator de risco para inúmeras condições, incluindo diabetes tipo 2, doença cardiovascular e câncer*. A obesidade central também está envolvida em um grupo de alterações conhecidas como síndrome metabólica, caracterizada por anormalidades da glicose e do metabolismo lipídico, em associação a hipertensão e a um estado pró-inflamatório sistêmico evidente. Os mecanismos subjacentes a essas associações são complexos e provavelmente relacionados. As seguintes associações são dignas de nota:

- A obesidade está associada à *resistência à insulina* e hiperinsulinemia, que são características importantes do diabetes tipo 2 (anteriormente conhecido como diabetes não insulino-dependente). Especula-se que o excesso de insulina, por sua vez, pode desempenhar um papel na retenção de sódio, expansão do volume de sangue, produção excessiva de noradrenalina e proliferação de células do músculo liso, que são as características da hipertensão. Qualquer que seja o mecanismo, *o risco de desenvolvimento de hipertensão entre indivíduos previamente normotensos aumenta proporcionalmente com o peso.*
- Indivíduos obesos geralmente sofrem de hipertrigiceridemia e baixos níveis de colesterol HDL, fatores que aumentam o risco de *doença arterial coronariana*. A associação entre a obesidade e a doença cardíaca não é simples; no entanto, tal ligação está mais relacionada com o diabetes e a hipertensão do que com o peso.
- *Há um aumento na incidência de certos tipos de câncer em indivíduos com excesso de peso*, incluindo câncer de esôfago, tireoide, cólon e rins, nos homens, e câncer de esôfago, endométrio, vesícula biliar e rins, em mulheres. Em geral, a obesidade está associada a aproximadamente 20% das mortes por câncer nas mulheres e 14% nos homens. Os mecanismos subjacentes são desconhecidos e provavelmente múltiplos. Um dos suspeitos é a hiperinsulinemia. A insulina aumenta os níveis do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), o que pode estimular o crescimento e a sobrevivência de muitos tipos de células malignas, através da ativação do seu receptor cognato, o IGF1R. A associação de obesidade e câncer do endométrio pode ser indireta: altos níveis de estrogênio estão associados com aumento no risco de câncer de endométrio (Capítulo 18), e a obesidade é conhecida por aumentar os níveis de estrogênio. No câncer de mama, os dados são controversos.
- *Esteato-hepatite não alcoólica* é comumente associada às obesidade e diabetes tipo 2. Essa condição, também conhecida como doença hepática gordurosa não alcoólica, pode progredir para fibrose e cirrose (Capítulo 15).
- *Colelitíase* (*cálculos biliares*) é seis vezes mais comum em obesos do que em indivíduos magros. Os mecanismos principais são o aumento nos níveis de colesterol total do corpo, o aumento da renovação do colesterol e a excreção biliar aumentada de colesterol na bile, que por sua vez predispõe as pessoas afetadas à formação de cálculos biliares ricos em colesterol (Capítulo 15).
- *Síndrome da hipoventilação* é um conjunto de alterações respiratórias em pessoas muito obesas. Essa condição também é conhecida como *síndrome de Pickwick*, devido ao personagem Joe, um rapaz gordo que estava constantemente dormindo no livro *As aventuras do sr. Pickwick* de Charles Dickens. A hipersonolência, tanto à noite quanto durante o dia, é característica e frequentemente associada a pausas de apneia durante o sono, policitemia e eventual insuficiência cardíaca do lado direito.
- Adiposidade marcante é um fator predisponente para o desenvolvimento da doença articular degenerativa (*osteoartrite*). Essa forma de artrite, que tipicamente aparece em pessoas mais velhas, é atribuída em grande parte aos efeitos cumulativos do uso e desgaste das articulações. Quanto maior for a carga de gordura no corpo, maior o trauma das articulações com o passar do tempo.
- Os marcadores da inflamação, como a proteína C reativa e as citocinas pró-inflamatórias (como o TNF), estão frequentemente elevados em pessoas obesas. A base para a inflamação é incerta, tanto um efeito pró-inflamatório direto do excesso de lipídeos circulantes quanto a liberação aumentada de citocinas pelos adipócitos repletos de gordura foram propostos. Seja qual for a causa, sugere-se que a inflamação crônica pode contribuir para muitas das complicações da obesidade, incluindo resistência à insulina, anormalidades metabólicas, trombose, doenças cardiovasculares e câncer.

RESUMO

Obesidade

- A obesidade é um distúrbio da regulação da energia. Isso aumenta o risco de várias condições importantes, como a resistência à insulina, diabetes tipo 2, hipertensão arterial e hipertrigiceridemia, que estão associadas com o desenvolvimento de doença arterial coronária.
- A regulação do balanço energético é muito complexa. Apresenta três componentes principais: (1) os sinais aferentes, provenientes de insulina, leptina, grelina e peptídeo YY; (2) o sistema central do hipotálamo, que integra os sinais aferentes e ativa os sinais eferentes; e (3) sinais eferentes, que controlam o balanço energético.
- A leptina apresenta um papel importante no balanço energético. Sua saída dos tecidos adiposos é regulada pela grande reserva de gordura. A leptina se liga aos seus receptores no hipotálamo e reduz a ingestão de alimentos pelo estímulo dos neurônios POMC/CART e inibição dos neurônios NPY/AgRP.
- Além do diabetes e de doenças cardiovasculares, a obesidade também está associada ao aumento do risco de certos tipos de câncer, doença hepática gordurosa não alcoólica e cálculos biliares.

Dieta e Doenças Sistêmicas

Os problemas da desnutrição ou obesidade, assim como as deficiências de nutrientes específicos, têm sido discutidos; no entanto, a composição da dieta, mesmo na ausência de qualquer um desses problemas, pode contribuir de forma significativa para a etiologia e a progressão de certo número de doenças. Alguns exemplos são expostos nesta seção.

Atualmente, uma das questões mais importantes e controversas é a contribuição da dieta para a aterogênese. A questão central é se a modificação da dieta — especificamente, a redução do consumo de alimentos ricos em colesterol e gorduras animais saturadas (p. ex., ovos, carnes vermelhas, manteiga) — pode reduzir os níveis séricos de colesterol e prevenir ou retardar o desenvolvimento da aterosclerose (de maior importância, a doença cardíaca coronária). Nos Estados Unidos, um adulto normalmente consome grande quantidade de gordura e colesterol por dia, com uma proporção de ácidos graxos saturados para ácidos graxos poli-insaturados de cerca de 3:1. A diminuição dessa relação provoca uma redução de 10-15% dos níveis séricos de colesterol dentro de algumas semanas. Os óleos vegetais (p. ex., óleos de milho e de girassol) e os óleos de peixe contendo ácidos graxos poli-insaturados são boas fontes desses lipídios que reduzem o colesterol. Os ácidos graxos de óleo de peixe que pertencem à família do ômega-3, ou *n*-3, contêm mais ligações duplas do que o ômega-6, ou *n*-6, ácidos graxos encontrados nos óleos vegetais. Um estudo de homens holandeses, cuja dieta habitual diária continha 30 g de peixe revelou uma frequência de morte significativamente menor por doença cardíaca coronária do que entre os indivíduos do grupo controle (utilizados para estabelecer comparações), oferecendo alguma esperança (mas nenhuma prova definitiva) de que a suplementação a longo prazo de alimentos com ácidos graxos ômega-3 pode reduzir a doença arterial coronariana.

Outros efeitos específicos da dieta sobre a doença foram reconhecidos:

- Hipertensão reduzida pela restrição da ingestão de sódio.
- As fibras alimentares, que resultam em aumento da massa fecal, são consideradas por alguns pesquisadores tendo efeito preventivo contra a diverticulose do cólon.
- A restrição calórica demonstrou convincentemente aumentar a duração de vida em animais experimentais, incluindo os macacos. A base para essa observação impressionante não está clara (Capítulo 1).
- Até o humilde alho foi apontado como protetor das doenças cardíacas (e também contra o diabo e, infelizmente, contra os beijos), embora as pesquisas tenham que provar inequivocamente esse efeito.

Dieta e Câncer

Com relação à carcinogênese, três aspectos da dieta são motivo de preocupação: (1) o conteúdo dos carcinógenos endógenos, (2) a síntese endógena de substâncias carcinogênicas a partir dos componentes da dieta e (3) a falta de fatores protetores.

- Um exemplo de carcinógeno exógeno é *aflatoxina*, que é um fator importante no desenvolvimento de carcinomas hepatocelulares em regiões da Ásia e África. A exposição à aflatoxina causa uma mutação específica (códon 249) do gene *TP53* das células tumorais. Essa mutação pode ser utilizada como uma assinatura molecular de exposição a aflatoxinas em estudos epidemiológicos. O debate continua acerca da carcinogenicidade dos aditivos alimentares, adoçantes artificiais e pesticidas contaminantes. Alguns adoçantes artificiais (ciclamato e sacarina) foram relacionados na patogenia do câncer de bexiga, mas falta uma evidência convincente.
- A preocupação com a *síntese endógena* de agentes carcinógenos ou promotores a partir de componentes da dieta está relacionada principalmente ao carcinoma gástrico. *Nitrosaminas e nitrosamidas* são implicadas no desenvolvimento desses tumores em seres humanos, uma vez que induzem câncer gástrico em animais. Esses compostos são formados no organismo a partir de nitritos e aminas ou amidas derivados de proteínas digeridas. As fontes de nitritos incluem nitrito de sódio, adicionado aos alimentos como conservante, e nitratos presentes nos vegetais comuns, que são reduzidos no intestino pela flora bacteriana. Existe, portanto, potencial para a produção endógena de agentes carcinogênicos de componentes dietéticos, que podem assim ter um efeito sobre o estômago.
- Alta ingestão de gordura animal, combinada com baixa ingestão de fibras, tem sido relacionada na gênese do câncer de cólon. A melhor explicação para essa associação é a seguinte: o aumento na ingestão de gordura eleva os níveis dos ácidos biliares no intestino, o que por sua vez altera a flora intestinal, favorecendo o crescimento das bactérias microaerofílicas. Os ácidos biliares ou seus metabólitos produzidos por essas bactérias podem servir como agentes cancerígenos ou promotores. O efeito protetor de uma dieta rica em fibras pode estar relacionado com (1) aumento do volume fecal e diminuição do tempo de trânsito intestinal, o que diminui a exposição da mucosa a agentes agressores putativos, e (2) a capacidade de certas fibras se ligarem aos agentes cancerígenos e, assim, proteger a mucosa. No entanto, as tentativas de documentar essas teorias através de estudos clínicos e experimentais levaram a resultados contraditórios.
- As vitaminas C e E, β-caroteno e selênio foram associados aos efeitos anticarcinogênicos, devido a suas propriedades antioxidantes. No entanto, até o momento não há evidências convincentes de que esses antioxidantes atuem como agentes quimiopreventivos. Como já foi mencionado, o ácido retinoico promove a diferenciação epitelial e acredita-se que pode reverter a metaplasia escamosa.

Assim, apesar de muitas tendências tentadoras e as proclamações de "gurus" da dieta, até o momento não há nenhuma prova definitiva de que a dieta em geral seja capaz de causar ou proteger contra o câncer. No entanto, persiste a preocupação de que substâncias carcinogênicas se escondem em coisas tão agradáveis quanto um bife suculento e um sorvete saboroso.

BIBLIOGRAFIA

Bellinger DC: Lead. Pediatrics 113:1016, 2004. *[An excellent overview of the subject.]*

Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al: Smokeless tobacco and cancer. Lancet Oncol 9:667, 2009. *[A review of cancer risks associated with smokeless tobacco worldwide.]*

Centers for Disease Control and Prevention: Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals, 2005. *[A very important survey of environmental chemicals, with comments on exposure and health risk trends.]*

Casals-Casas C, Desvergne B: Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. Annu Rev Phys 73:135, 2011. *[An update discussing the scope and possible consequences of human exposure to this class of chemical.]*

Clarkson TW, Magos L, Myers GJ: The toxicology of mercury—current exposures and clinical manifestations. N Engl J Med 349:1731, 2003. *[An excellent overview of the subject.]*

Gregor MF, Hotamisligil GS: Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol 29:445, 2011. *[A concise discussion of current views of the pro-inflammatory state associated with obesity.]*

Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al: Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 299:1036, 2008. *[A paper describing a persistently elevated risk of breast cancer in women 3 years after stopping HRT.]*

Hollick MF: Vitamin D deficiency. N Engl J Med 357:266, 2007. *[A comprehensive review of vitamin D deficiency.]*

Jornayvaz FR, Samuel VT, Shulman GI: The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. Annu Rev Nutr 30:273, 2010. *[An interesting perspective on the metabolic syndrome focused on the role of insulin resistance in skeletal muscle.]*

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 349:523, 2003. *[A landmark study from the Women's Health Initiative.]*

Pope CA, Ezzati M, Dockery DW: Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. N Engl J Med 360:376, 2009. *[An interesting paper correlating increases in life expectancy in major U.S. cities with decreases in fine-particulate air pollution.]*

Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al: The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N Engl J Med 356:1670, 2007. *[An important paper documenting the decrease in breast cancer that followed its linkage to HRT.]*

Roberts DL, Dive C, Renehan AG: Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. Annu Rev Med 61:301, 2010. *[A discussion of the possible interactions between obesity and cancer risk.]*

Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, et al: The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. Endocr J 57:359, 2010. *[An excellent review of the interplay between the gut and the hypothalamus in regulating food consumption.]*

Tang X-H, Gudas LJ: Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. Annu Rev Pathol 6:345, 2011. *[A review of the role of retinoids in cancer, with a focus on solid tumors.]*

Página deixada intencionalmente em branco

CAPÍTULO

8 Patologia Geral das Doenças Infecciosas

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Este capítulo revisa os princípios gerais da patogenia de doenças infecciosas e descreve as alterações histopatológicas características para diferentes categorias de doenças. Infecções que envolvem órgãos específicos são discutidas em outros capítulos deste livro.

PRINCÍPIOS GERAIS DA PATOGENIA MICROBIANA

As doenças infecciosas permanecem como um importante problema de saúde nos Estados Unidos e ao redor do mundo, apesar da disponibilidade e uso de vacinas e antibióticos eficazes. Nos Estados Unidos, duas das 10 principais causas de morte são atribuídas a infecção (pneumonia e septicemia). As doenças infecciosas são causas particularmente importantes de morte entre idosos, pessoas portadoras da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), pessoas com doenças crônicas e pacientes sob uso de drogas imunossupressoras. Nos países em desenvolvimento, condições de vida insalubres e desnutrição contribuem para uma carga maciça de doenças infecciosas, que matam mais de 10 milhões de pessoas a cada ano. Tragicamente, as vítimas mais comuns são crianças com infecções respiratórias e diarreicas.

Categorias de Agentes Infecciosos

Os agentes infecciosos pertencem a um grande espectro de classes e variam grandemente em tamanho, variando de agregados de proteína príon de menos de 20 nm até cestoides de 10 m (Tabela 8-1).

Príons

Príons são compostos de formas anormais de uma proteína hospedeira denominada *proteína príon* (PrP). Esses agentes causam encefalopatias espongiformes transmissíveis, incluindo *kuru* (associado ao canibalismo humano), doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD), encefalopatia espongiforme bovina (BSE, mais conhecida como “doença da vaca louca”) e variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) (provavelmente transmitida para seres humanos através do consumo de carne de bovinos infectados por BSE). A PrP é encontrada normalmente nos neurônios. As doenças ocorrem quando a PrP sofre uma mudança conformacional que confere resistência a proteases. A PrP resistente a proteases promove a conversão da PrP normal, sensível a proteases, para sua forma anormal, explicando a natureza infecciosa dessas doenças. O acúmulo de PrP anormal leva a dano neuronal e alterações patológicas espongiformes características no cérebro. Mutações espontâneas e herdadas na PrP, que as tornam resistentes a proteases, já foram observadas nas formas esporádica e familiar da CJD, respectivamente. A CJD pode ser transmitida de pessoa a pessoa iatrogenicamente, através de cirurgia, transplante de órgão ou transfusão de sangue. Essas doenças são discutidas em detalhe no Capítulo 22.

Vírus

Os vírus são parasitos intracelulares obrigatórios que dependem do maquinário metabólico da célula hospedeira para sua replicação. Eles consistem em um genoma de ácido nucleico circundado por um envoltório proteico (denominado capsídeo), que algumas vezes está envolto em membrana lipídica. Os vírus são classificados por seu genoma de ácido nucleico (DNA ou RNA, mas nunca ambos), formato do capsídeo (icosaédrico

Tabela 8-1 Classes de Patógenos Humanos

Categoria Taxonômica	Tamanho	Sítio(s) de Propagação	Exemplo(s)	Doença(s)
Príons	<20 nm	Intracelular	Proteína príon	Doença de Creutzfeldt-Jacob
Vírus	20-300 nm	Intracelular obrigatório	Poliovírus	Poliomielite
Bactérias	0,2-15 µm	Intracelular obrigatório Extracelular Intracelular facultativo	*Clamydia trachomatis* *Streptococcus pneumoniae* *Mycobacterium tuberculosis*	Tracoma, uretrite Pneumonia Tuberculose
Fungos	2-200 µm	Extracelular Intracelular facultativo	*Candida albicans* *Histoplasma capsulatum*	Sapinho Histoplasmose
Protozoários	1-50 µm	Extracelular Intracelular facultativo Intracelular obrigatório	*Trypanosoma gambiense* *Trypanosoma cruzi* *Leishmania donovani*	Doença do sono Doença de Chagas Calazar
Helmintos	3 mm-10 m	Extracelular Intracelular	*Wuchereria bancrofti* *Trichinella spiralis*	Filaríase Triquinose

ou helicoidal), presença ou ausência de envelope lipídico, seu modo de replicação, tipo celular preferencial para replicação (denominado tropismo) ou tipo de patologia que causam (Tabela 8-2). Alguns componentes e partículas virais se agregam no interior de células infectadas e formam corpos de inclusão característicos, que podem ser visualizados à microscopia óptica e são úteis para o diagnóstico (Fig. 8-1). Por exemplo, células infectadas por citomegalovírus (CMV) são maiores e apresentam inclusão nuclear eosinofílica grande e inclusões basofílicas citoplasmáticas menores; o herpesvírus forma uma grande inclusão nuclear circundada por um halo claro; tanto o vírus da varíola quanto o da raiva formam inclusões citoplasmáticas características. Entretanto, muitos vírus (p. ex., poliovírus) não produzem inclusões.

Os vírus podem causar doença de diversas formas, sendo responsáveis por grande parte das infecções humanas. Muitos vírus causam doenças transitórias (p. ex., resfriados, influenza). Outros vírus não são eliminados do corpo e persistem no interior das células do hospedeiro por anos, tanto continuando a se multiplicar (p. ex., infecção crônica pelo vírus da hepatite B [HBV]) como sobrevivendo sob alguma forma não replicante (denominada *infecção latente*), com o potencial de ser reativado tardiamente. Por exemplo, o vírus herpes zoster, a causa da catapora, pode penetrar na raiz do gânglio dorsal e estabelecer latência nesse local, sendo posteriormente ativado de forma periódica para causar o herpes zoster, uma lesão cutânea dolorosa. Alguns vírus estão envolvidos na transformação de uma célula hospedeira em tumor maligno ou benigno (p. ex., verrugas benignas e carcinoma cervical induzidos por papilomavírus humano [HPV]). Diferentes espécies de vírus podem produzir o mesmo quadro clínico (p. ex., infecção do trato respiratório superior); contrariamente, um único vírus pode causar diferentes manifestações clínicas dependendo da idade ou do estado imune do hospedeiro (p. ex., CMV).

Tabela 8-2 Doenças Virais Humanas Selecionadas e seus Patógenos

Sistema de Órgãos	Patógeno	Doença(s)
Respiratório	Adenovírus Rinovírus Vírus influenza A, B Vírus sincicial respiratório	Infecções do trato respiratório superior e inferior, conjuntivite Infecção do trato respiratório superior Influenza Bronquiolite, pneumonia
Digestório	Vírus da caxumba Rotavírus Norovírus Vírus da hepatite A Vírus da hepatite B Vírus da hepatite D Vírus da hepatite C Vírus da hepatite E	Caxumba, pancreatite, orquite Gastroenterite infantil Gastroenterite Hepatite viral aguda Hepatite aguda ou crônica *Com infecção pelo vírus da hepatite B*: hepatite aguda ou crônica Hepatite aguda ou crônica Hepatite viral aguda
Sistêmico Com erupções cutâneas Com alterações hematopoiéticas	 Vírus do sarampo Vírus da rubéola Vírus varicela-zoster Vírus do herpes simples tipo 1 Vírus do herpes simples tipo 2 Citomegalovírus Vírus Epstein-Barr HIV-1 e HIV-2	 Sarampo Rubéola (sarampo alemão) Catapora, herpes-zoster Herpes oral ("herpes labial") Herpes genital Doença da inclusão citomegálica Mononucleose infecciosa AIDS
Verrugas cutâneas/genitais	Papilomavírus	Condiloma; carcinoma cervical
Sistema nervoso central	Poliovírus Vírus JC	Poliomielite Leucoencefalopatia multifocal progressiva (oportunista)

AIDS, síndrome da imunodeficiência adquirida; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

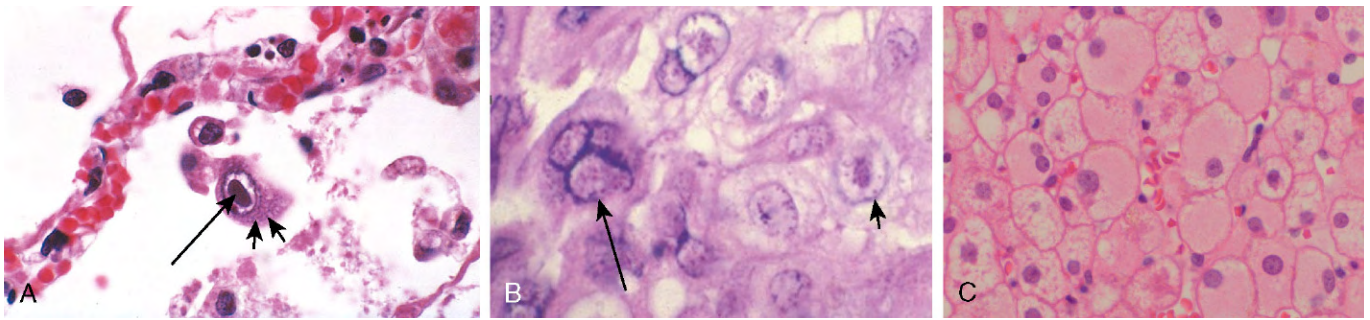


Figura 8-1 Exemplos de inclusões virais. **A,** Infecção por citomegalovírus no pulmão. Células infectadas apresentam inclusões nucleares (*seta longa*) distintas e citoplasmáticas mal definidas (*setas curtas*). **B,** Infecção pelo vírus varicela-zoster na pele. Ambos os vírus herpes simples e varicela-zoster causam alterações citopatológicas características, incluindo fusão das células epiteliais, a qual produz células multinucleadas com moldagem dos núcleos (*seta longa*) e inclusões nucleares com halo eosinofílico (*seta curta*). **C,** Infecção pelo vírus da hepatite B no fígado. Nas infecções crônicas, hepatócitos infectados apresentam citoplasma granular difuso ("em vidro despolido"), refletindo o acúmulo de antígenos de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg).

Bactérias

Infecções bacterianas são causas comuns de doença (Tabela 8-3). As bactérias são procariontes, o que significa que possuem membrana celular, mas são desprovidos de membrana nuclear e outras organelas envoltas por membrana. A maioria das bactérias é delimitada por uma parede celular constituída de peptidoglicano, um polímero de longas cadeias de açúcar ligadas por pontes peptídicas circundando a membrana celular. Existem duas formas comuns de estrutura da parede celular: uma parede espessa que retém a coloração por cristal violeta (bactérias gram-positivas) e uma parede celular fina circundada por uma membrana externa (bactérias gram-negativas) (Fig. 8-2). As bactérias são classificadas pela coloração de Gram (positiva ou negativa), forma (esféricas são cocos; em forma de bastão são bacilos) (Fig. 8-3) e necessidade de oxigênio (aeróbica ou anaeróbica). Bactérias móveis possuem flagelos, os quais são filamentos helicoidais longos que se estendem da superfície celular e que rotacionam e movem a bactéria. Algumas bactérias possuem *pili* (fímbrias), outro tipo de projeção da superfície e que permite a adesão da bactéria à célula hospedeira ou à matriz extracelular. As bactérias sintetizam seu próprio DNA, RNA e proteínas, mas dependem do hospedeiro para condições favoráveis de crescimento. Muitas bactérias permanecem extracelulares quando crescem no hospedeiro, enquanto outras sobrevivem e se replicam tanto fora quanto dentro das células hospedeiras (bactérias *intracelulares facultativas*), e algumas crescem apenas no interior das células hospedeiras (bactérias *intracelulares obrigatórias*).

Pessoas saudáveis normais podem ser colonizadas por até 10^{12} bactérias na pele, 10^{10} bactérias na boca e 10^{14} bactérias no trato gastrointestinal. As bactérias que colonizam a pele incluem *Staphylococcus epidermidis* e *Propionibacterium acnes*, a causa da acne. Bactérias aeróbicas e anaeróbicas da boca, particularmente *Streptococcus mutans*, contribuem para a placa dentária, causa importante de cárie dentária. Existem mais de 3.000 táxons de bactérias na flora intestinal normal de um indivíduo humano, mas apenas um pequeno grupo, basicamente de anaeróbios, compõe a grande maioria.

Clamydia e *Rickettsia* são bactérias intracelulares obrigatórias que se replicam no interior de vacúolos delimitados por membrana nas células epiteliais e endoteliais, respectivamente. Essas bactérias adquirem grande parte ou toda a sua fonte de energia, ATP, da célula hospedeira. *Clamydia trachomatis* é a causa infecciosa mais frequente de esterilidade feminina (pela cicatrização e estreitamento das tubas uterinas) e cegueira (pela inflamação crônica da conjuntiva, que eventualmente causa cicatrização e opacificação da córnea). As riquétsias provocam lesões no tecido endotelial onde crescem, causando vasculite hemorrágica, frequentemente visível na forma de uma erupção, mas elas também podem causar lesões no sistema nervoso central (SNC), com potencial desfecho fatal, como, por exemplo, na febre maculosa das Montanhas Rochosas e no tifo epidêmico.

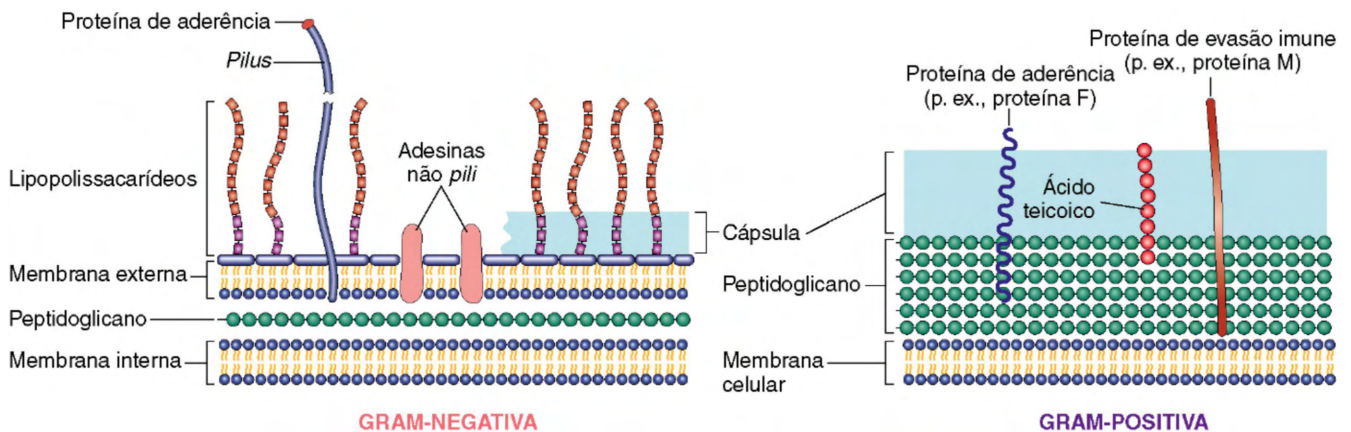


Figura 8-2 Moléculas na superfície de bactérias gram-negativas e gram-positivas envolvidas na patogenia da infecção.

Tabela 8-3 Doenças Bacterianas Humanas Selecionadas e seus Patógenos

Categoria Clínica/ Microbiológica	Espécies	Apresentação(s) Frequente(s) da Doença
Infecções por cocos piogênicos	*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* *Streptococcus pyogenes* *Streptococcus pneumoniae* (pneumococos) *Neisseria meningitidis* (meningococos) *Neisseria gonorrhoeae* (gonococos)	Abscesso, celulite, pneumonia, sepse Faringite, erisipelas, febre escarlate (escarlatina) Pneumonia lobar, meningite Meningite Gonorreia
Infecções por Gram-negativos	*Escherichia coli*,* *Klebsiella pneumoniae** *Enterobacter* (*Aerobacter*) *aerogenes** *Proteus* spp. (*Proteus mirabilis*, *Proteus morgagni*)* *Serratia marcescens**, *Pseudomonas* spp. (*Pseudomonas aeruginosa*)*, *Bacteroides* spp. (*Bacteroides fragilis*) *Legionella* spp. (*Legionella pneumophila*)	Infecção do trato urinário, infecção de ferida, abscesso, pneumonia, sepse, choque, endocardite Doença dos legionários
Doenças bacterianas contagiosas da infância	*Haemophilus influenzae* *Bordetella pertussis* *Corynebacterium diphtheriae*	Meningite, infecções do trato respiratório superior e inferior Coqueluche Difteria
Infecções entéricas	*E. coli* enteropatogênica, *Shigella* spp., *Vibrio cholerae* *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* *Yersinia enterocolitica* *Salmonella* spp. *Salmonella typhi*	Gastroenterocolite invasiva ou não invasiva Febre tifoide
Infecções clostridiais	*Clostridium tetani* *Clostridium botulinum* *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum* *Clostridium difficile**	Tétano (trismo) Botulismo (intoxicação alimentar paralisante) Gangrena gasosa, celulite necrosante Colite pseudomembranosa
Infecções bacterianas zoonóticas	*Bacillus anthracis* *Yersinia pestis* *Francisella tularensis* *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Brucella abortus* *Borrelia recurrentis* *Borrelia burgdorferi*	Antraz Peste bubônica Tularemia Brucelose (febre ondulante) Febre recorrente Doença de Lyme
Infecções por treponemas	*Treponema pallidum*	Sífilis
Infecções por micobactérias	*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* *Mycobacterium leprae* *Mycobacterium kansasii*,* complexo *Mycobacterium avium**	Tuberculose Hanseníase Infecções por micobactérias atípicas
Infecções por actinomicetos	*Nocardia asteroides** *Actinomyces israelii*	Nocardiose Actinomicose

*Infecções oportunistas importantes.

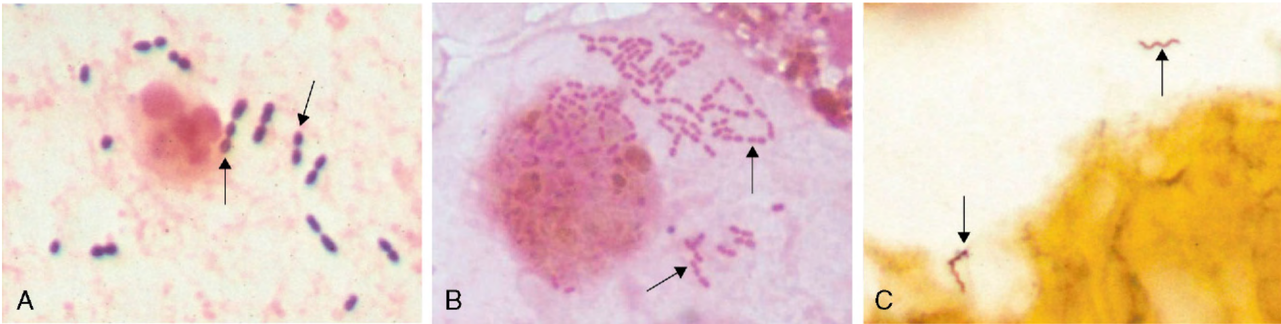


Figura 8-3 **Variedade de morfologia bacteriana.** As bactérias são indicadas por *setas*. **A,** Coloração de Gram de escarro de um paciente com pneumonia. São evidentes cocos alongados gram-positivos em pares e cadeias curtas (*Streptococcus pneumoniae*) e um neutrófilo. **B,** Coloração de Gram de uma amostra proveniente de lavagem broncoalveolar, mostrando bastonetes intracelulares gram-negativos típicos de membros da família *Enterobacteriaceae,* como *Klebsiella pneumoniae* ou *Escherichia coli*. **C,** Coloração pela prata de tecido cerebral de um paciente com meningoencefalite por doença de Lyme. Duas espiroquetas helicoidais (*Borrelia burgdorferi*) são indicadas por *setas*. **A, B** e **C** estão em aumentos diferentes.
(B, Cortesia do Dr. Karen Krisher, Clinical Microbiology Institute, Wilsonville, Oregon. A e C, Cortesia do Dr. Kenneth Van Horn, Focus Diagnostics, Cypress, California.)

As riquétsias são transmitidas por artrópodes vetores, incluindo piolhos (no tifo epidêmico), carrapatos (na febre maculosa das Montanhas Rochosas e na erliquiose) e ácaros (no tifo rural).

Mycoplasma e o gênero relacionado *Ureaplasma* são únicos entre os patógenos bacterianos extracelulares, pois não possuem parede celular. Eles são os menores organismos livres conhecidos (125-300 nm).

Microbioma Normal. O trato intestinal e a pele são normalmente colonizados por grande número e diversidade de espécies bacterianas. Até recentemente, pouco se conhecia sobre essas espécies, pois grande parte da flora normal não pode ser cultivada. Novas técnicas de identificação e especiação microbiana dependentes do sequenciamento de RNA ribossomal revelaram que a flora microbiana normal é notadamente complexa. Esse autêntico ecossistema de microrganismos e seus genes e produtos, com os quais o homem convive, é denominado *microbioma*. No trato intestinal, a microbiota é responsável não apenas pela absorção de alimentos digeridos, mas também pela manutenção da integridade do epitélio e o funcionamento normal do sistema imune intestinal, além de inibir competitivamente a invasão e a colonização de microrganismos potencialmente patogênicos. A depleção do microbioma ou a modificação de sua composição tem sido relacionada com doença inflamatória intestinal, desenvolvimento de alergias e aumento da incidência de diversas doenças autoimunes sistêmicas.

Fungos

Fungos são eucariotos que possuem paredes celulares espessas, contendo quitina, e membranas celulares contendo ergosterol. Os fungos podem crescer tanto na forma de células leveduriformes arredondadas quanto na forma de hifas delgadas e filamentosas. As hifas podem ser septadas (com paredes celulares separando células individuais) ou asseptadas, a que são uma importante característica de diferenciação no material clínico. Alguns dos fungos patogênicos mais importantes exibem dimorfismo térmico, ou seja, eles crescem na forma de hifa à temperatura ambiente, mas na forma de levedura à temperatura corpórea. Os fungos podem produzir esporos sexuais ou, mais comumente, esporos assexuais denominados *conídios*. Os últimos são produzidos em estruturas especializadas ou corpos de frutificação que surgem ao longo do filamento hifal.

Os fungos podem causar infecções superficiais ou profundas.

- Infecções superficiais envolvem pele, cabelo e unhas. Espécies fúngicas que causam infecções superficiais são denominadas *dermatófitos*. A infecção da pele é denominada *tinea*; dessa forma, a *tinea pedis* é o "pé de atleta" e a *tinea captis* é a "tinha do couro cabeludo/escalpo". Certos fungos invadem o tecido subcutâneo, causando abscessos ou granulomas, algumas vezes denominados micetomas.
- Infecções fúngicas profundas podem se disseminar sistemicamente e invadir tecidos, destruindo órgãos vitais em hospedeiros imunocomprometidos, mas normalmente têm cura espontânea ou permanecem latentes em hospedeiros normais.

Os fungos são divididos em espécies endêmicas e oportunistas.

- Fungos endêmicos são espécies invasivas limitadas a regiões geográficas particulares (p. ex., *Coccidioides* no sudoeste dos Estados Unidos, *Histoplasma* no vale do rio Ohio).
- Em contraste, fungos oportunistas (p. ex., *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Cryptococcus*) são organismos ubíquos que tanto colonizam indivíduos como são encontrados em fontes ambientais. Em indivíduos imunodeficientes, os fungos oportunistas podem dar origem a infecções invasivas, que ameaçam a vida, caracterizadas por necrose tecidual, hemorragia e oclusão vascular, com pouca ou nenhuma resposta inflamatória (Fig. 8-4). Pacientes com AIDS frequentemente são infectados pelo fungo oportunista *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii*).

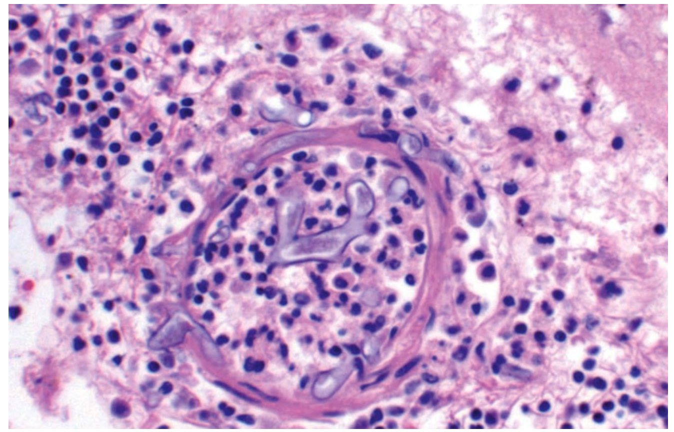


Figura 8-4 Vasos sanguíneos meníngeos com espécies angioinvasivas de *Mucor*. Note a espessura irregular e ramificações em ângulo quase reto das hifas.

(Cortesia do Dr. Dan Milner, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Protozoários

Protozoários são eucariotos unicelulares que são grandes causas de doença e morte em países em desenvolvimento. Os protozoários podem se reproduzir intracelularmente em grande variedade de células (p. ex., *Plasmodium* em eritrócitos, *Leishmania* em macrófagos) ou extracelularmente no sistema urogenital, intestino ou sangue. Organismos da espécie *Trichomonas vaginalis* são protozoários parasitos, flagelados, sexualmente transmitidos e que frequentemente colonizam a vagina e a uretra masculina. Os protozoários intestinais mais prevalentes, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*, são ingeridos na forma de *cistos* imóveis em água e alimentos contaminados, e se tornam *trofozoítos* móveis que se aderem às células epiteliais intestinais. Protozoários transmitidos pelo sangue (p. ex., *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Leishmania*) são veiculados por insetos vetores, no interior dos quais eles se reproduzem antes de ser transmitidos para novos hospedeiros humanos. *Toxoplasma gondii* é adquirido tanto através do contato com gatos eliminando oocistos quanto pela ingestão de carne mal passada contendo cistos.

Helmintos

Vermes parasitos são organismos multicelulares altamente diferenciados. Seus ciclos de vida são complexos; grande parte alterna entre reprodução sexuada no hospedeiro definitivo e multiplicação assexuada no hospedeiro intermediário ou vetor. Dessa forma, dependendo da espécie, os seres humanos podem albergar vermes adultos (p. ex., *Ascaris lumbricoides*), estágios imaturos (p. ex., *Toxocara canis*) ou formas larvares assexuadas (p. ex. *Echinococcus* spp.). Uma vez tendo se instalado nos seres humanos, os vermes adultos normalmente não se multiplicam, mas produzem ovos ou larvas que usualmente são eliminados nas fezes. Frequentemente, a severidade da doença é proporcional ao número de organismos infectantes. Por exemplo, uma carga de 10 ancilostomídeos está associada a doença clínica branda ou inexistente, enquanto 1.000 ancilostomídeos consomem quantidade de sangue suficiente para causar uma anemia severa. Em algumas infecções helmínticas, como na esquistossomíase, a doença é causada por respostas inflamatórias direcionadas aos ovos ou larvas, em vez de aos adultos.

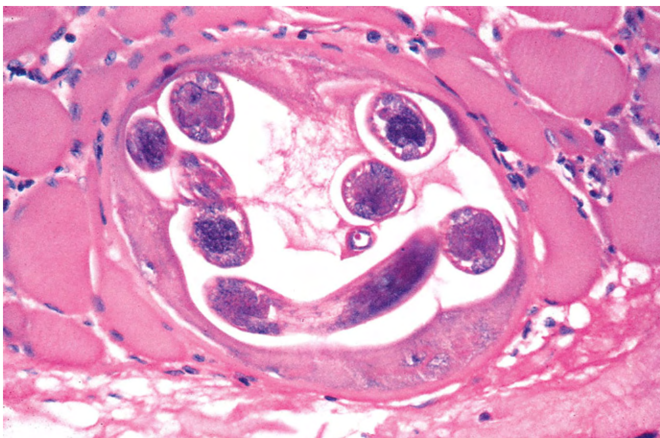


Figura 8-5 Larva de *Trichinella spiralis* enrolada no interior de uma célula muscular esquelética.

Os helmintos são divididos em três grupos:

- *Nematelmintos* (*nematódeos*) são circulares em cortes transversais e não segmentados. Nematódeos intestinais incluem *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* e ancilostomídeos. Nematódeos que invadem os tecidos incluem filárias e *Trichinella spiralis* (Fig. 8-5).
- *Tênias* (*cestódeos*) possuem cabeça (escólex) e uma fita de múltiplos segmentos achatados (proglótides). Esses parasitos adsorvem nutrientes através de seu tegumento e não possuem trato digestivo. Eles incluem as tênias do peixe, boi e suíno, encontradas no intestino humano. A larva que se desenvolve após a ingestão dos ovos de certos cestódeos pode causar doença cística no interior de tecidos (larvas de *Echinococcus granulosus* formam cistos *hidáticos*; larvas da tênia do suíno produzem cistos denominados cisticercos em diversos órgãos).
- *Digeneicos* (*trematódeos*) são vermes achatados em forma de folha com ventosas proeminentes, as quais são utilizadas para fixação no hospedeiro. Eles incluem os digeneicos hepáticos e pulmonares e os esquistossomos.

Ectoparasitos

Ectoparasitos são insetos (piolhos, percevejos, pulgas) ou aracnídeos (ácaros, carrapatos, aranhas) que se fixam e vivem na superfície ou no interior da pele. Doenças diretamente causadas por artrópodes são caracterizadas por prurido e escoriações, como a pediculose causada por piolhos fixados ao cabelo ou a sarna causada por ácaros escavadores no interior do estrato córneo. No local da picada, porções do aparato bucal podem ser encontradas associadas a um infiltrado misto de linfócitos, macrófagos e eosinófilos. Artrópodes também podem servir como vetores para outros patógenos, por exemplo, *Borrelia burgdorferi*, o agente da doença de Lyme, que é transmitido por carrapatos de cervos.

TÉCNICAS ESPECIAIS PARA IDENTIFICAÇÃO DE AGENTES INFECCIOSOS

Alguns agentes infecciosos podem ser visualizados em cortes histológicos corados por hematoxilina e eosina (H&E) (p. ex., os corpos de inclusão formados pelos vírus CMV e herpes simples [HSV]; agregados bacterianos, os quais normalmente se coram de azul; entre os fungos, *Candida* e *Mucor*; a maioria dos protozoários; todos os helmintos). Entretanto, muitos agentes infecciosos são mais bem visualizados por colorações especiais que identificam organismos baseando-se em características particulares de sua parede celular ou cápsula — colorações de Gram, álcool-ácido resistente, prata, mucicarmim e Giemsa — ou após marcação com anticorpos específicos (Tabela 8-4). Normalmente, os organismos são mais bem visualizados na borda de uma lesão em vez de no seu centro, particularmente se houver necrose.

Tabela 8-4 Técnicas Especiais para Identificação de Agentes Infecciosos

Técnica	Agente(s) Infeccioso(s)
Coloração de Gram	Maioria das bactérias
Coloração álcool-ácido resistente	Micobactérias, nocárdias (modificada)
Colorações pela prata	Fungos, legionelas, *Pneumocystis*
Ácido periódico de Schiff	Fungos, amebas
Mucicarmim	Criptococos
Giemsa	Leishmânias, *Plasmodium*
Anticorpos	Todas as classes
Cultura	Todas as classes
Sondas de DNA	Todas as classes

Infecções agudas podem ser diagnosticadas sorologicamente através da detecção de anticorpos patógeno-específicos no soro. A presença do anticorpo imunoglobulina M (IgM) específica logo após o início dos sintomas é frequentemente diagnóstico. Alternativamente, títulos de anticorpos específicos podem ser mensurados precocemente (“agudo”) e novamente em 4-6 semanas (“convalescente”) após a infecção; normalmente, um aumento de quatro vezes no título é considerado diagnóstico. Ensaios para anticorpos séricos são bastante úteis para o diagnóstico de hepatites causadas por vírus.

Testes baseados em ácidos nucleicos, coletivamente denominados *diagnósticos moleculares*, são utilizados rotineiramente para detectar patógenos. Técnicas de amplificação do ácido nucleico, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a amplificação transcrição-mediada, são utilizadas para o diagnóstico da gonorreia, infecção por clamídia, tuberculose e encefalite herpética. Ensaios moleculares são muito mais sensíveis do que testes convencionais para alguns patógenos. O teste por PCR do líquido cefalorraquidiano (LCR) para encefalite por HSV possui sensibilidade de cerca de 80%, enquanto a cultura viral de LCR possui sensibilidade de menos de 10%. Da mesma forma, testes de ácidos nucleicos para diagnosticar *Clamydia* genital são capazes de detectar 10-30% mais infecções do que a cultura convencional. Para outras infecções, como a gonorreia, a sensibilidade do teste de ácido nucleico é semelhante à da cultura. Testes de amplificação quantitativa de ácido nucleico são utilizados para guiar a conduta médica nos casos de infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), HBV e vírus da hepatite C (HCV).

DOENÇAS INFECCIOSAS NOVAS E EMERGENTES

Um número surpreendente de novos agentes infecciosos continua a ser descoberto. Antigamente, as causas infecciosas de algumas doenças importantes não eram reconhecidas, devido ao fato de alguns agentes infecciosos serem difíceis de ser cultivados; exemplos incluem gastrite e doença ulcerosa péptica por *Helicobacter pylori*, HBV e HCV, e doença dos legionários (pneumonia). Alguns agentes infecciosos são relativamente novos para seres humanos — por exemplo, HIV, que causa a AIDS, e *B. burgdorferi*, que causa a doença de Lyme. Outras infecções se tornaram muito mais comuns devido à imunossupressão

causada pela AIDS ou pela terapia para evitar rejeição de transplantes e para alguns cânceres (p. ex., sarcoma de Kaposi, *complexo Mycobacterium avium*, *P. jiroveci*). Finalmente, doenças infecciosas que são comuns em uma área geográfica podem ser introduzidas em uma nova área. Por exemplo, o vírus do oeste do Nilo tem sido comum na Europa, Ásia e África por anos, mas foi primeiramente descrito nos Estados Unidos em 1999.

Diversos fatores contribuem para a emergência de doenças infecciosas:

- O comportamento humano afeta a dispersão e a demografia das infecções. A AIDS foi primeiramente reconhecida nos Estados Unidos como sendo uma doença predominantemente de homossexuais masculinos e de usuários de drogas, mas atualmente a transmissão heterossexual é mais comum. Na África subsaariana, área do mundo com maior número de casos de AIDS, ela é predominantemente uma doença heterossexual.
- Mudanças no ambiente, ocasionalmente, direcionam as taxas de doenças infecciosas. O desmatamento do leste dos Estados Unidos levou a um grande aumento dos cervos e camundongos, os quais carreiam os carrapatos que transmitem a doença de Lyme, babesiose e erliquiose. O aquecimento global também teve impacto na dispersão das infecções. Por exemplo, os mosquitos que transmitem a febre da dengue, que costumavam estar confinados à fronteira Estados Unidos-México, hoje já são encontrados em 28 estados.
- Patógenos se adaptam rapidamente às pressões seletivas exercidas pelo uso indiscriminado (e excessivo) de antibióticos. A resistência a antibióticos se desenvolveu, e hoje é comum em *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Staphylococcus aureus*. Da mesma forma, o desenvolvimento de parasitos resistentes a medicamentos aumentou drasticamente a morbidade e a mortalidade associada à infecção por *Plasmodium falciparum* na Ásia, África e América Latina.

Tabela 8-5 Potenciais Agentes de Bioterrorismo

Doenças e Agentes da Categoria A
Antraz: Bacillus anthracis
Botulismo: toxina de Clostridium botulinum
Peste: Yersinia pestis
Varíola: vírus Variola major
Tularemia: Francisella tularensis
Febres hemorrágicas virais: filovírus (p. ex., Ebola, Marburg) e arenavírus (p. ex., Lassa, Machupo)
Doenças e Agentes da Categoria B
Brucelose: *Brucella* spp.
Toxina épsilon de *Clostridium perfringens*
Ameaças à segurança alimentar: *Salmonella* spp., *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella*, outros
Mormo: *Burkholderia mallei*
Melioidose: *Burkholderia pseudomallei*
Psitacose: *Clamydia psittaci*
Febre Q: *Coxiella burnetii*
Toxina ricina da mamona (*Ricinus communis*)
Enterotoxina B estafilocócica
Febre tifoide: *Rickettsia prowazekii*
Encefalite viral: alfavírus (p. ex., encefalite equina venezuelana, encefalite equina ocidental, encefalite equina oriental)
Ameaça à segurança da água: *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*, outros
Doenças e Agentes da Categoria C
Ameaças de doenças infecciosas emergentes: vírus Nipah, hantavírus, possivelmente outros

Adaptada de informação dos Centers for Disease Control and Prevention (www.bt.cdc.gov/bioterrorism/2011).

AGENTES DE BIOTERRORISMO

Infelizmente, os ataques utilizando antraz nos Estados Unidos em 2001 transformaram a ameaça teórica de bioterrorismo em realidade. Os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) avaliaram os microrganismos que representam o maior perigo como armas biológicas, baseando-se na eficiência na qual a doença pode ser transmitida, a dificuldade em se produzir e distribuir os microrganismos, o que pode ser feito para se defender do agente e a capacidade de alarmar o público e produzir medo generalizado. Com base nesses critérios, os CDC classificaram as armas biológicas em três categorias, denominadas A, B e C (Tabela 8-5).

Os agentes na categoria A de maior risco podem ser prontamente disseminados ou transmitidos de pessoa a pessoa, tipicamente causando doenças com alta taxa de mortalidade e com potencial para grande impacto na saúde pública, podendo causar pandemias que levam ao pânico da população e desorganização social, e provavelmente necessitam de ação especial para preparo da saúde pública. Por exemplo, o vírus da varíola é um agente de categoria A devido a sua alta transmissibilidade, taxas de mortalidade de caso de 30% ou mais e falta de terapia antiviral eficaz. A varíola se dispersa facilmente de pessoa a pessoa, principalmente através de secreções respiratórias e por contato direto com o vírus nas lesões cutâneas. Após um período de incubação de 7-17 dias, as manifestações clínicas usuais são febre alta, cefaleia e dor lombar, seguidas de erupção, que surge primeiramente na mucosa da boca e faringe, face e antebraços, e se dissemina para o tronco e pernas. A erupção inicialmente é vesicular e em seguida se torna pustular. Em virtude de as pessoas afetadas serem contagiosas durante o período de incubação, o vírus da varíola pode se disseminar rapidamente em uma população não protegida. Uma vez que a vacinação de rotina para varíola foi suspensa em 1972 nos Estados Unidos, a imunidade se esvaiu, deixando a população altamente suscetível. A preocupação de que a varíola pudesse ser utilizada para bioterrorismo levou à reintrodução de vacinação para alguns grupos de médicos e militares.

Os agentes da categoria B são moderadamente de fácil disseminação, causam moderada doença associada a morbidade, mas baixa mortalidade, e requerem diagnóstico específico e vigilância da doença. Muitos desses agentes podem ser disseminados em água ou alimentos. Os agentes da categoria C incluem patógenos emergentes, os quais podem ser projetados para disseminação em massa devido a sua fácil disponibilidade, produção e disseminação, o potencial para alta morbidade e mortalidade, e alto impacto na saúde.

TRANSMISSÃO E DISSEMINAÇÃO DE MICRORGANISMOS

Rotas de Entrada de Microrganismos

Os microrganismos podem penetrar no hospedeiro através de brechas na pele, inalação, ingestão ou transmissão sexual. As primeiras defesas contra a infecção são as superfícies cutâneas e mucosas intactas, que proporcionam barreiras físicas e pro-

duzem substâncias antimicrobianas. Em geral, infecções dos tratos respiratório, gastrointestinal ou geniturinário que ocorrem em pessoas saudáveis são causadas por microrganismos relativamente virulentos, os quais são capazes de danificar ou penetrar as barreiras epiteliais intactas. Em contraste, a maioria das infecções cutâneas em pessoas saudáveis é causada por organismos menos virulentos, que penetram na pele através de locais danificados (cortes e queimaduras).

Pele

A camada externa densa e queratinizada da pele é uma barreira natural à infecção, e o baixo pH da pele (menos de 5,5) e a presença de ácidos graxos inibem o crescimento de microrganismos diferentes da flora normal. A pele normalmente é colonizada por bactérias e fungos, incluindo alguns oportunistas em potencial, como *S. aureus* e *Candida albicans*.

A maioria dos microrganismos penetra através de rachaduras na pele, incluindo abrasões superficiais (infecções fúngicas), feridas (estafilococos), queimaduras (*Pseudomonas aeruginosa*) e feridas nos pés relacionadas ao diabetes ou à pressão (infecções multibacterianas). Os cateteres endovenosos em pacientes hospitalizados proporcionam portas de entrada para infecções locais ou sistêmicas. Picadas de agulha podem expor o receptor a sangue contaminado e transmitir HBV, vírus da hepatite C (HCV) ou HIV. Alguns patógenos penetram na pele via picada de inseto ou mordedura de animal. Picadas de pulgas, carrapatos, mosquitos, ácaros e piolhos quebram a barreira da pele e transmitem arbovírus (causam a febre amarela e encefalites), bactérias (peste, doença de Lyme, febre maculosa das Montanhas Rochosas), protozoários (malária, leishmaniose) e helmintos (filarioses). Mordeduras de animais podem levar a infecções por bactérias ou certos vírus, como a raiva. Apenas alguns poucos microrganismos são capazes de atravessar a pele íntegra. Por exemplo, as larvas de *Schistosoma* liberadas de caramujos de água doce penetram na pele de nadadores através da liberação de enzimas que dissolvem a matriz extracelular. Certos fungos (dermatófitos) podem infectar estrato córneo intacto, pelo e unhas.

Trato Gastrointestinal

Patógenos gastrointestinais são transmitidos através de água e alimentos contaminados por material fecal. Quando existe falta de higiene, o que pode ocorrer em desastres naturais como enchentes e terremotos, as doenças diarreicas se tornam exuberantes.

Secreções gástricas ácidas são defesas importantes e letais para muitos patógenos gastrointestinais. Voluntários saudáveis não se infectam por *Vibrio cholerae* a menos que sejam ingeridos 10^{11} organismos, mas a neutralização do ácido gástrico reduz a dose infectante em 10.000 vezes. Em contraste, alguns agentes ingeridos, como *Shigella* e cistos de *Giardia*, são relativamente resistentes ao ácido gástrico e, dessa forma, menos de 100 organismos de cada um podem causar doença.

Outras defesas normais do trato gastrointestinal incluem (1) a camada de muco viscoso recobrindo o epitélio intestinal, (2) enzimas líticas pancreáticas e detergentes biliares, (3) peptídeos antimicrobianos de mucosa denominados defensinas, (4) flora normal e (5) anticorpos IgA secretados. Os anticorpos IgA são produzidos por plasmócitos localizados no tecido linfoide associado à mucosa (MALT). Esses agregados linfoides são recobertos por uma única camada de células epiteliais especializadas, denominadas células M, que são importantes para o transporte de antígenos para o MALT. Diversos patógenos intestinais utilizam as células M para penetrar no hospedeiro, a partir do lúmen intestinal, incluindo poliovírus, *Escherichia coli* enteropática, *V. cholerae*, *Salmonella typhi* e *Shigella flexneri*.

A infecção via trato gastrointestinal ocorre quando as defesas locais estão enfraquecidas ou os organismos desenvolvem estratégias para superar essas defesas. As defesas do hospedeiro são enfraquecidas por baixa acidez gástrica, antibióticos que alteram a flora bacteriana normal (p. ex., na colite pseudomembranosa) ou quando existe impedimento do peristaltismo ou obstrução mecânica. Os vírus que podem penetrar no corpo através do trato intestinal (p. ex., hepatite A, rotavírus) são aqueles que não possuem envelopes, devido ao fato de os vírus envelopados serem inativados pela bile e enzimas digestivas.

Bactérias enteropatogênicas causam doença gastrointestinal de diversas maneiras:

- *S. aureus* pode contaminar e crescer no alimento, onde libera enterotoxinas poderosas que, quando ingeridas, causam intoxicação alimentar sem qualquer multiplicação bacteriana no intestino.
- *V. cholerae* e *E. coli* enterotoxigênica se ligam ao epitélio intestinal e se multiplicam na camada mucosa sobrejacente, onde liberam exotoxinas que fazem com que as células epiteliais secretem grande quantidade de fluidos, resultando em diarreia aquosa.
- *Shigella*, *Salmonella* e *Campylobacter* invadem localmente e danificam a mucosa intestinal e lâmina própria, causando ulceração, inflamação e hemorragia — mudanças que se manifestam clinicamente na forma de disenteria.
- *Salmonella typhi* atravessa a mucosa danificada, passando pelas placas de Peyer e linfonodos mesentéricos, chegando à corrente sanguínea e resultando em infecção sistêmica.

Infecções fúngicas do trato gastrointestinal ocorrem principalmente em pessoas com comprometimento imunológico. *Candida*, componente da flora gastrointestinal normal, demonstra predileção pelo epitélio escamoso estratificado, causando sapinho ou esofagite membranosa, mas também pode se disseminar para o estômago, trato gastrointestinal inferior e outros órgãos.

Protozoários intestinais são transmitidos na forma de cistos, os quais resistem ao ácido estomacal. No intestino, os cistos se transformam em trofozoítos móveis e se fixam a açúcares no epitélio intestinal por meio de lectinas de superfície. O que acontece em seguida difere entre os protozoários. *Giardia lamblia* se fixa à borda em escova do epitélio, enquanto os criptosporídios são englobados por enterócitos, nos quais eles formam gametas e oocistos. *E. histolytica* mata células hospedeiras por meio de citólise mediada por contato, através de uma proteína indutora de poro, formando canais, com consequente ulceração e invasão da mucosa colônica. *Helmintos intestinais* causam doença quando estão presentes em grande número ou quando atingem locais ectópicos, por exemplo, através da obstrução do intestino ou invadindo e danificando os ductos biliares (*Ascaris lumbricoides*). Ancilostomídeos causam anemia por deficiência de ferro através de hematofagia a partir das vilosidades intestinais; *Diphyllobothrium*, a tênia do peixe, causa anemia por privação de vitamina B_{12} no hospedeiro. Finalmente, larvas de diversos helmintos passam brevemente pelo intestino durante sua migração para outro órgão; por exemplo, larvas de *Trichinella spiralis* preferencialmente se encistam na musculatura, e larvas de *Echinococcus* crescem no fígado ou pulmão.

Trato Respiratório

Grande número de microrganismos, incluindo vírus, bactérias e fungos, é inalado diariamente por todos os indivíduos. Em

muitos casos, os microrganismos são inalados na poeira ou partículas de aerossol. A distância que essas partículas percorrem no sistema respiratório é inversamente proporcional ao seu tamanho. Partículas grandes são retidas na cobertura mucociliar que recobre o nariz e o trato respiratório superior. Os microrganismos retidos no muco secretado pelas células caliciformes são transportados pela ação ciliar para o fundo da garganta, onde são deglutidos e eliminados. Partículas menores que 5 μm se dirigem diretamente para o alvéolo, onde são fagocitadas por macrófagos alveolares ou por neutrófilos recrutados para o pulmão por citocinas.

Microrganismos que invadem o trato respiratório saudável normal desenvolveram mecanismos específicos para superar as defesas mucociliares ou para evitar a destruição por macrófagos alveolares. Alguns vírus respiratórios bem-sucedidos evadem essas defesas aderindo e penetrando as células epiteliais do trato respiratório inferior e faringe. Por exemplo, os vírus da influenza possuem proteínas hemaglutininas que se projetam a partir da superfície do vírus, as quais se ligam ao ácido siálico na superfície das células epiteliais. Essa fixação induz a célula hospedeira a fagocitar o vírus, levando a entrada e replicação viral no interior da célula hospedeira.

Alguns patógenos respiratórios bacterianos, incluindo *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Bordetella pertussis*, liberam toxinas que prejudicam a atividade ciliar. Algumas bactérias não possuem a habilidade de superar as defesas do pulmão sadio e podem causar infecções respiratórias apenas em hospedeiros comprometidos. *S. pneumoniae* e *S. aureus* podem causar pneumonia subsequente à influenza, pois a infecção viral causa perda do epitélio ciliado protetor. O dano crônico aos mecanismos de defesa mucociliares ocorrem em tabagistas e pessoas com fibrose cística, enquanto lesões agudas ocorrem em pacientes intubados e naqueles que aspiram ácido gástrico.

Alguns patógenos respiratórios evitam a fagocitose ou a destruição após fagocitose. Por exemplo, *M. tuberculosis* consegue se estabelecer no alvéolo porque escapa da morte no interior dos fagolisossomas dos macrófagos. Fungos oportunistas infectam os pulmões quando a imunidade celular está reduzida ou quando os leucócitos estão reduzidos em número (p. ex., *P. jiroveci* em pacientes com AIDS, *Aspergillus* spp. após quimioterapia).

Trato Urogenital

O trato urinário é quase sempre invadido a partir do exterior através da uretra. A lavagem regular do trato urinário pela urina serve como defesa contra microrganismos invasores. Normalmente, a urina na bexiga é estéril, e patógenos bem-sucedidos (p. ex., *N. gonorrhoeae*, *E. coli*) aderem ao epitélio urinário. A anatomia desempenha importante papel na infecção. As mulheres possuem 10 vezes mais infecções do trato urinário do que os homens, pois a distância entre a bexiga urinária e a pele (isto é, o comprimento da uretra) é de 5 cm na mulher, em contraste com 20 cm no homem. A obstrução do fluxo urinário ou refluxo pode comprometer as defesas normais e aumentar a suscetibilidade do trato urinário às infecções. As infecções do trato urinário frequentemente se disseminam de forma retrógrada a partir da bexiga, em direção aos rins, e causam pielonefrite aguda e crônica.

Da puberdade à menopausa, a vagina é protegida de patógenos pelo baixo pH resultante do catabolismo de glicogênio por lactobacilos no epitélio normal. Os antibióticos podem matar os lactobacilos, permitindo o supercrescimento de leveduras, com resultante candidíase vaginal.

Dispersão e Disseminação de Microrganismos no Interior do Corpo

Alguns microrganismos proliferam localmente, no local da infecção inicial, enquanto outros penetram a barreira epitelial e se dispersam para locais distantes, através das vias linfáticas, sanguíneas ou nervosas (Fig. 8-6). Patógenos que causam infecções superficiais permanecem confinados ao lúmen de vísceras ocas (p. ex., *Vibrio cholerae*) ou aderem à superfície ou ao interior de células epiteliais ou proliferam exclusivamente aí (p. ex., papilomavírus, dermatófitos).

Os microrganismos podem se disseminar no interior do corpo de diversas maneiras:

- Algumas bactérias extracelulares, fungos e helmintos secretam enzimas líticas que destroem o tecido e permitem a invasão direta. Por exemplo, *S. aureus* secreta hialuronidase, que degrada a matriz extracelular entre as células do hospedeiro. Os microrganismos invasivos inicialmente seguem os planos teciduais de menor resistência e drenam para linfáticos regionais. *S. aureus* pode se deslocar de um abscesso localizado para os linfonodos de drenagem. Isso pode, algumas vezes, levar a bacteremia e disseminação para órgãos profundos (coração, ossos).

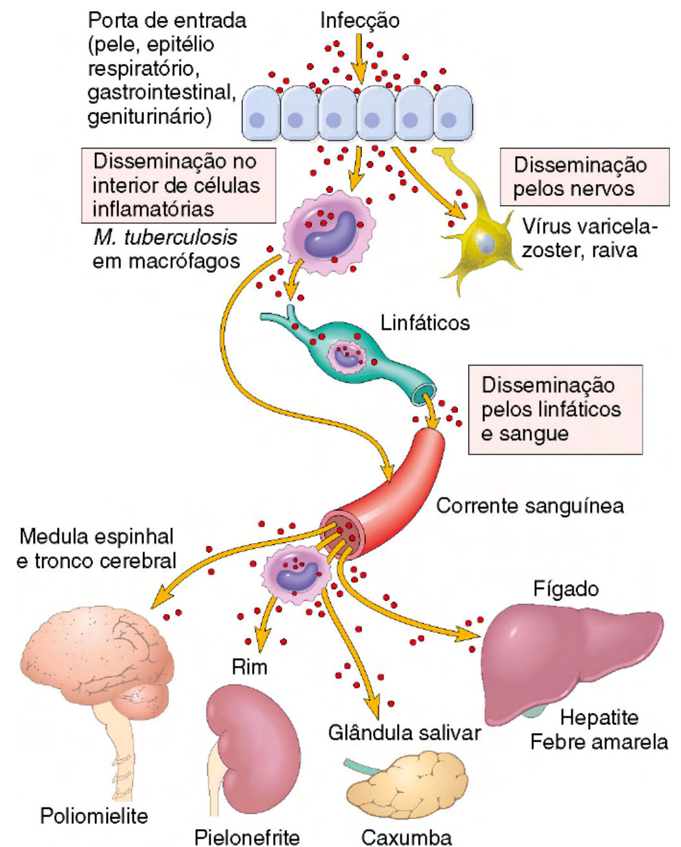


Figura 8-6 Rotas de entrada e disseminação de microrganismos. Para entrar no corpo, os microrganismos penetram as barreiras epiteliais ou mucosas. A infecção pode permanecer localizada na porta de entrada ou se disseminar para outros locais no corpo. Os microrganismos mais comuns (exemplos selecionados são mostrados) se disseminam através dos sistemas linfático ou sanguíneo (livres ou no interior de células inflamatórias). Entretanto, certos vírus e toxinas bacterianas também podem se deslocar através dos nervos. *(Adaptada de Mims CA: The Pathogenesis of Infectious Disease, 4th ed. San Diego, Academic Press, 1996.)*

- Os microrganismos podem se disseminar no sangue ou linfa, tanto livres no fluido extracelular como no interior das células do hospedeiro. Alguns vírus (p. ex., poliovírus, HBV), a maioria das bactérias e fungos, alguns protozoários (p. ex., tripanossomos africanos) e todos os helmintos são transportados no sangue, livres no plasma. Os leucócitos podem carrear herpesvírus, HIV, micobactérias, *Leishmania* e *Toxoplasma*. Os parasitos *Plasmodium* e *Babesia* são carreados no interior de eritrócitos.
- A maioria dos vírus se dispersa localmente, de célula para célula, através de replicação e liberação dos vírions infecciosos, mas outros podem se propagar de célula a célula causando a fusão de células do hospedeiro ou pelo transporte no interior dos nervos (como no vírus da raiva e no vírus varicela-zoster).

A disseminação de patógenos no sangue pode ter consequências irrelevantes ou terríveis. Os focos infecciosos semeados pelo sangue podem ser únicos e grandes (como em um abscesso ou tuberculoma) ou múltiplos e pequenos (como na tuberculose miliar ou microabscessos por *Candida*). A invasão sanguínea esporádica por microrganismos de baixa ou nenhuma virulência (p. ex., durante a escovação dentária) é comum, mas rapidamente controlada pelas defesas normais do hospedeiro. Em contraste, viremia, bacteremia, fungemia ou parasitemia disseminada por patógenos virulentos é um sério perigo e se manifesta na forma de febre, baixa pressão sanguínea e múltiplos outros sinais e sintomas sistêmicos de sepse. A invasão maciça da corrente sanguínea por bactérias pode rapidamente levar a sepse fatal, mesmo em pessoas previamente hígidas.

As principais manifestações de doenças infecciosas podem surgir em locais distantes do ponto de entrada do microrganismo. Por exemplo, os vírus varicela-zoster e do sarampo penetram pelas vias aéreas, mas causam erupções na pele; poliovírus penetra através do intestino, mas mata neurônios motores causando paralisia. Parasitos da espécie *Schistosoma mansoni* penetram na pele, mas eventualmente se localizam nos vasos sanguíneos do sistema porta e mesentério, danificando o fígado e o intestino. *Schistosoma haematobium* se localiza na bexiga urinária e causa cistite. O vírus da raiva se dirige do local de uma mordedura por animal raivoso até o cérebro, através de transporte retrógrado nos neurônios sensitivos, onde causa encefalite e morte.

Eliminação do Corpo e Transmissão de Microrganismos

A transmissão depende da resistência do microrganismo. Alguns microrganismos podem sobreviver por longos períodos na poeira, alimento ou água. Esporos bacterianos, cistos de protozoários e ovos de casca espessa de helmintos podem sobreviver em ambiente frio e seco. Microrganismos menos resistentes devem ser rapidamente transmitidos de pessoa a pessoa, frequentemente por contato direto.

Para a transmissão da doença, o modo de saída de um microrganismo do corpo do hospedeiro é tão importante quanto sua entrada. Cada fluido ou tecido que é normalmente secretado, excretado ou eliminado é utilizado pelos microrganismos para deixar o hospedeiro e ser transmitido para novas vítimas.

- A flora cutânea, como *S. aureus*, e patógenos, incluindo os fungos dermatófitos, são eliminados na pele descamada. Alguns patógenos sexualmente transmissíveis são transmitidos a partir de lesões cutâneas genitais.
- Os vírus que se replicam nas glândulas salivares e são disseminados pela saliva incluem os vírus da caxumba, citomegalovírus e vírus da raiva.
- Os vírus e bactérias que são parte da flora respiratória normal ou causam infecções do trato respiratório são eliminados nas secreções respiratórias durante fala, tosse e espirro. A maioria dos patógenos respiratórios, incluindo os vírus influenza, se dissemina em grandes gotículas respiratórias, as quais percorrem não mais do que 91 cm. Poucos organismos, incluindo *M. tuberculosis* e vírus varicela-zoster, são dispersos a partir do trato respiratório, por via aerógena, em pequenas gotículas respiratórias ou em meio a partículas de poeira, que podem percorrer longas distâncias.
- Os organismos eliminados nas fezes incluem diversos patógenos que se replicam no lúmen ou epitélio intestinal, como *Shigella*, *Giardia lamblia* e rotavírus. Os patógenos que sofrem replicação no fígado (vírus da hepatite A) ou vesícula biliar (*Salmonella* sorotipo typhi) chegam ao intestino através da bile e são eliminados nas fezes.
- Os patógenos que deixam o corpo através do sangue são transmitidos por vetores invertebrados, práticas médicas (transfusão de sangue, reutilização de equipamento) ou compartilhamento de seringas por usuários de drogas endovenosas. Os parasitos transmitidos pelo sangue, incluindo *Plasmodium* spp. e arbovírus, são disseminados através de picadas de insetos.
- A urina é a forma usual de saída do hospedeiro humano utilizada por apenas poucos organismos, incluindo *Schistosoma haematobium*, o qual cresce nas veias da bexiga urinária e libera seus ovos, que alcançam a urina.
- As doenças sexualmente transmissíveis (DST) infectam e se disseminam a partir da uretra, vagina, cérvix, reto ou faringe oral. Organismos que causam DST dependem do contato direto pessoa a pessoa para se disseminarem, pois esses patógenos não sobrevivem no ambiente. A transmissão de DST frequentemente ocorre por pessoas assintomáticas, que não sabem que estão infectadas. A infecção por uma DST aumenta o risco para DST adicionais, principalmente porque os fatores de risco são os mesmos para todas as DST. As DST são descritas nos Capítulos 17 e 18.
- A transmissão vertical ocorre da mãe para o feto ou recém-nato e possui três rotas anatômicas principais. A *transmissão placento-fetal* é mais provável de ocorrer quando a mãe adquire primoinfecção por um patógeno durante a gestação. O dano é dependente do estágio de desenvolvimento do feto. Por exemplo, a infecção por rubéola durante o primeiro trimestre pode causar malformação cardíaca, retardo mental, catarata ou surdez na criança, enquanto pouco dano é causado pela infecção por rubéola durante o terceiro trimestre. A transmissão vertical também ocorre durante a *passagem do neonato pelo canal de parto* (p. ex., conjuntivite gonocócica ou clamidial) ou *através do leite materno* (p. ex., CMV e HBV). O diagnóstico de DST em gestantes é crítico, pois a transmissão vertical de DST pode ser prevenida através de tratamento da mãe ou do recém-nato. Por exemplo, a transmissão materna de HIV é a principal causa de AIDS em crianças; ela ocorre mais frequentemente antes do nascimento, durante o parto. O tratamento antirretroviral da mulher gestante com infecção pelo HIV e o tratamento do recém-nato podem reduzir a taxa de transmissão do HIV para crianças de 25% para menos de 2%.

Microrganismos também podem ser transmitidos de animais para seres humanos (resultando em *infecções zoonóticas*), tanto através de contato direto quanto pelo consumo de produtos de origem animal ou indiretamente por um vetor invertebrado.

RESUMO

Transmissão de Microrganismos

- A transmissão de infecções pode ocorrer por contato (direto e indireto), gotículas respiratórias, rota fecal-oral, transmissão sexual, transmissão vertical da mãe para o feto ou recém-nato, ou vetores insetos/artrópodes.
- Um patógeno pode estabelecer a infecção caso possua fatores de virulência que superem as defesas normais do hospedeiro ou se as defesas do hospedeiro estiverem comprometidas.
- As defesas do hospedeiro contra a infecção incluem:
  - *Pele*: barreira queratinizada espessa, baixo pH, ácidos graxos
  - *Sistema respiratório*: macrófagos alveolares e ação de limpeza mucociliar pelo epitélio brônquico, IgA
  - *Sistema gastrointestinal*: pH gástrico ácido, muco viscoso, enzimas pancreáticas e bile, defensinas, IgA e flora normal
  - *Trato urogenital*: repetida lavagem e ambiente ácido criado pela flora vaginal comensal

COMO OS MICRORGANISMOS CAUSAM DOENÇA

Os agentes infecciosos estabelecem a infecção e danificam os tecidos por algum dos três mecanismos:

- Podem se ligar ou penetrar nas células hospedeiras e causar morte celular diretamente.
- Podem liberar toxinas que matam as células à distância, liberar enzimas que degradam componentes teciduais ou danificar vasos sanguíneos e causar necrose isquêmica.
- Podem induzir respostas imunes do hospedeiro que, apesar de dirigidas contra o invasor, causam dano tecidual adicional. Portanto, como discutido nos Capítulos 2 e 4, as respostas defensivas do hospedeiro podem ser uma bênção mista. Elas são necessárias para superar a infecção, mas ao mesmo tempo podem contribuir diretamente para o dano tecidual.

A seguir são descritos alguns dos mecanismos pelos quais vírus e bactérias danificam os tecidos do hospedeiro.

Mecanismos de Lesão Viral

Os vírus podem danificar diretamente as células hospedeiras através da penetração nas mesmas e replicação à custa do hospedeiro. As manifestações da infecção viral são amplamente determinadas pelo tropismo do vírus por tecidos e tipos celulares específicos.

- *Um grande determinante de tropismo tecidual é a presença de receptores virais nas células hospedeiras*. Os vírus possuem proteínas de superfície celular específicas, que se ligam a proteínas de superfície particulares da célula hospedeira. Muitos vírus utilizam receptores celulares normais do hospedeiro para penetrar nas células. Por exemplo, a glicoproteína gp120 do HIV se liga ao CD4 nas células T e aos receptores de quimiocinas CXCR4 (principalmente em células T) e CCR5 (principalmente em macrófagos) (Capítulo 4). Em alguns casos, as proteases do hospedeiro são necessárias para permitir a ligação do vírus às células do hospedeiro; por exemplo, uma protease do hospedeiro cliva e ativa a hemaglutinina do vírus influenza.
- A habilidade do vírus de se replicar no interior de algumas células, mas não em outras, depende da presença de fatores de transcrição tipo celular específicos que reconheçam os elementos virais promotores e potencializadores. Por exemplo, o vírus JC, que causa leucoencefalopatia (Capítulo 22), se replica especificamente na oligodendróglia no SNC, pois as sequências promotoras e potencializadoras de DNA que regulam a expressão gênica viral estão ativas nas células gliais, mas não nos neurônios ou células endoteliais.
- Circunstâncias físicas, como substâncias químicas e temperatura, contribuem para o tropismo tecidual. Por exemplo, os enterovírus se replicam no intestino, em parte, porque podem resistir à inativação por ácidos, bile e enzimas digestivas. Os rinovírus infectam células apenas no interior do trato respiratório superior, pois eles se replicam otimamente em temperaturas mais baixas, características desse local.

Uma vez no interior das células do hospedeiro, os vírus podem danificar ou matar as células por uma gama de mecanismos (Fig. 8-7):

- *Efeitos citopáticos diretos*. Os vírus podem matar células, impedindo a síntese de macromoléculas críticas para o hospedeiro, através da produção de enzimas degradativas e proteínas tóxicas ou através da indução de apoptose. Por exemplo, o poliovírus bloqueia a síntese de proteínas do hospedeiro através da inativação da proteína de ligação ao cap, que é essencial para translação dos RNA mensageiros (mRNA) da célula hospedeira, mas mantém a translação dos mRNA do poliovírus não afetada. O HSV produz proteínas que inibem a síntese de DNA e mRNA celular, e outras proteínas

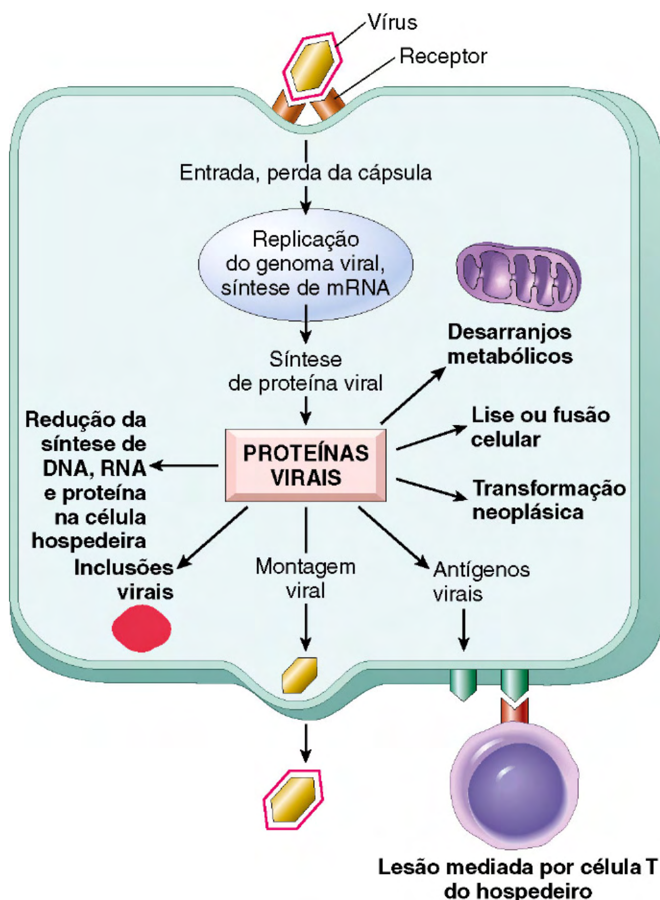


Figura 8-7 Mecanismos pelos quais os vírus causam lesão às células.

que degradam o DNA hospedeiro. Alguns vírus podem estimular a apoptose através da produção de proteínas que são pró-apoptóticas (p. ex., proteína vpr do HIV). A replicação viral também pode desencadear a apoptose de células hospedeiras através de mecanismos celulares intrínsecos, como, por exemplo, desarranjo do retículo endoplasmático durante a montagem viral, o qual pode ativar proteases que servem de mediadoras da apoptose (caspases).

- *Respostas imunes antivirais*. Proteínas virais na superfície de células hospedeiras podem ser reconhecidas pelo sistema imune, e linfócitos podem atacar células infectadas por vírus. Os linfócitos T citotóxicos (LTC) são importantes para defesa contra infecções virais, mas LTC também podem ser responsáveis por lesões teciduais. A insuficiência hepática aguda durante a infecção pelo vírus da hepatite B pode ser acelerada pela destruição de hepatócitos infectados mediada por LTC (uma resposta normal para eliminar a infecção).
- *Transformação de células infectadas* em células tumorais benignas ou malignas. Diferentes vírus oncogênicos podem estimular o crescimento e a sobrevivência celular por uma variedade de mecanismos, incluindo a expressão de oncogenes codificados por vírus, estratégias antiapoptóticas e mutagênese insercional (na qual a inserção do DNA viral no genoma do hospedeiro altera a expressão de genes hospedeiros próximos). Os mecanismos de transformação viral são inúmeros e discutidos no Capítulo 5.

Mecanismos de Lesão Bacteriana

Virulência Bacteriana

O dano bacteriano aos tecidos do hospedeiro depende da habilidade das bactérias de se aderirem às células hospedeiras, invadir as células e tecidos ou liberar toxinas. Bactérias patogênicas possuem genes de virulência, os quais codificam proteínas, conferindo essas propriedades. Os genes de virulência são frequentemente encontrados agrupados juntos, em aglomerados denominados *ilhas de patogenicidade*. Pequeno número de genes de virulência pode determinar se uma bactéria é nociva. As cepas de *Salmonella* que infectam seres humanos são tão proximamente relacionadas que são consideradas como uma única espécie, mas um pequeno número de genes de virulência determina se um isolado de *Salmonella* causa febre tifoide ameaçadora à vida ou gastroenterite autolimitante.

Plasmídeos e bacteriófagos (vírus) são elementos genéticos que se disseminam entre bactérias e podem codificar fatores de virulência, incluindo toxinas ou enzimas que conferem resistência a antibióticos. Os bacteriófagos ou plasmídeos podem converter bactérias anteriormente não patogênicas em virulentas. A troca desses elementos entre bactérias pode conferir à receptora uma vantagem para sobrevivência e/ou a capacidade de causar doença. Os plasmídeos ou transposons que codificam resistência a antibióticos podem converter uma bactéria suscetível a antibiótico em resistente, tornando a terapia eficaz bastante difícil.

Populações de bactérias também podem atuar em conjunto, de forma a alterar sua virulência.

- Muitas espécies de bactérias regulam a expressão gênica de forma coordenada dentro de uma grande população, através de *quorum sensing*, na qual genes específicos, como os genes de virulência, são expressos quando as bactérias alcançam altas concentrações. Isso, por sua vez, pode permitir o crescimento de bactérias em locais definidos do hospedeiro, como um abscesso ou uma pneumonia consolidada, de forma a superar as defesas do hospedeiro. *S. aureus* regula coordenadamente fatores de virulência através da secreção de *peptídeos autoindutores*. À medida que as bactérias crescem para concentrações mais elevadas, o nível de peptídeos autoindutores aumenta, estimulando a produção de exotoxina.
- Comunidades de bactérias podem formar *biofilmes*, nos quais os organismos vivem no interior de uma camada viscosa de polissacarídeos extracelulares, que aderem aos tecidos hospedeiros ou dispositivos como cateteres intravasculares e articulações artificiais. Os biofilmes tornam as bactérias inacessíveis para mecanismos efetores imunes e aumentam sua resistência a drogas antimicrobianas. A formação do biofilme parece ser importante na persistência e recaída de infecções, como, por exemplo, endocardite bacteriana, infecções de articulações artificiais e infecções respiratórias em pessoas com fibrose cística.

Aderência Bacteriana às Células Hospedeiras

As moléculas da superfície bacteriana que se ligam às células hospedeiras ou matriz extracelular são denominadas *adesinas*. Diversas estruturas de superfície estão envolvidas na adesão de inúmeras bactérias (Fig. 8-2). *Streptococcus pyogenes* possui a proteína F e o ácido teicoico se projetando da sua parede celular, que se ligam à fibronectina na superfície das células hospedeiras e na matriz extracelular. Outras bactérias possuem proteínas filamentosas em sua superfície, denominadas *pili* (fímbrias). As hastes dos *pili* são estruturalmente conservadas, enquanto os aminoácidos nas pontas dos *pili* variam, determinando a especificidade de ligação da bactéria. Cepas de *E. coli* que causam infecções do trato urinário expressam exclusivamente um *pilus* P específico, o qual se liga a um radical gal(α1-4)gal expresso nas células uroepiteliais. Os *pili* na bactéria *N. gonorrhoeae* medeiam a aderência da bactéria às células hospedeiras, além de serem alvos da resposta de anticorpos do hospedeiro. A variação nos tipos de *pili* expressos é um importante mecanismo pelo qual *N. gonorrhoeae* escapa da resposta imune.

Virulência de Bactérias Intracelulares

As bactérias intracelulares facultativas usualmente infectam células epiteliais (*Shigella* e *E. coli* enteroinvasiva), macrófagos (*M. tuberculosis*, *M. leprae*) ou ambos (*S. typhi*). O crescimento de bactérias nas células pode permitir que elas escapem de certos mecanismos imunes efetores, como anticorpos e complemento, ou podem facilitar a dispersão da bactéria no corpo, como quando macrófagos carreiam *M. tuberculosis* do pulmão para outros locais.

As bactérias desenvolveram diversos mecanismos para penetrar nas células hospedeiras. Algumas bactérias utilizam a resposta imune do hospedeiro para penetrar em macrófagos. A cobertura de bactérias com anticorpos ou com a proteína C3b do complemento (opsonização) provoca a fagocitose da bactéria por macrófagos. Assim como diversas bactérias, *M. tuberculosis* ativa a via alternativa do complemento, resultando em opsonização com C3b e fagocitose por macrófagos do hospedeiro, nos quais a micobactéria vive. Algumas bactérias gram-negativas utilizam um *sistema de secreção tipo III* para penetrar em células epiteliais. Esse sistema consiste em estruturas semelhantes a agulhas, que se projetam da superfície bacteriana, se ligam e formam poros na membrana da célula hospedeira, por onde proteínas são injetadas e medeiam o rearranjo do citoesqueleto celular, facilitando a entrada bacteriana. Finalmente, bactérias como *Listeria monocytogenes* podem manipular o citoesqueleto celular para se disseminar diretamente de célula a célula, talvez permitindo que a bactéria evada as defesas imunes.

As bactérias intracelulares possuem diferentes estratégias para interagir com a célula hospedeira. *Shigella* e *E. coli* inibem

a síntese de proteínas pelo hospedeiro, se replicam rapidamente e lisam a célula hospedeira dentro de algumas horas. Apesar de a maioria das bactérias presentes no interior de macrófagos ser morta quando o fagossoma se fusiona com o lisossoma ácido, para formar o fagolisossoma, certas bactérias escapam dessa defesa do hospedeiro. Por exemplo, *M. tuberculosis* bloqueia a fusão do lisossoma com o fagossoma, permitindo que a bactéria prolifere livremente no interior do macrófago. Outras bactérias evitam a destruição em macrófagos escapando do fagossoma. *L. monocytogenes* produz uma proteína formadora de poro denominada listeriolisina O e duas fosfolipases, que degradam a membrana do fagossoma, permitindo que a bactéria escape para o citoplasma.

Toxinas Bacterianas

Qualquer substância bacteriana que contribui para a doença pode ser considerada uma toxina. As toxinas são classificadas em endotoxinas, que são componentes da célula bacteriana, e exotoxinas, as quais são proteínas que são secretadas pela bactéria.

A *endotoxina bacteriana* é um lipopolissacarídeo (LPS), que é um componente da membrana externa das bactérias gram-negativas (Fig. 8-2). O LPS é composto de uma âncora de ácido graxo de cadeia longa, denominado lipídeo A, conectado a uma cadeia central de açúcar, ambos os quais são bastante similares em todas as bactérias gram-negativas. Aderido ao açúcar central, existe uma cadeia variável de carboidratos (antígeno O), que é utilizada em diagnóstico para sorotipar as cepas de bactérias. O lipídeo A se liga ao CD14 na superfície de leucócitos hospedeiros, e o complexo então se liga ao receptor *Toll-like* 4 (TLR4), um receptor de reconhecimento-padrão do sistema imune inato, o qual transmite sinais que promovem a ativação celular e respostas inflamatórias. As respostas ao LPS podem ser tanto benéficas como maléficas ao hospedeiro. A resposta é benéfica, pois o LPS ativa a imunidade protetora de diversas maneiras, incluindo a indução de citocinas e quimioatrativos (quimiocinas) importantes do sistema imune, assim como um aumento da expressão de moléculas coestimulatórias, que potencializam a ativação de linfócitos T. Entretanto, altos níveis de LPS desempenham um importante papel no choque séptico, coagulação intravascular disseminada (CID) e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), principalmente através da indução de níveis excessivos de citocinas, como, por exemplo, o TNF (Capítulo 4).

Exotoxinas são proteínas secretadas que causam lesão celular e doença. Elas podem ser classificadas em categorias amplas, por meio de seus mecanismos e local de ação.

- *Enzimas*. As bactérias secretam uma variedade de enzimas (proteases, hialuronidases, coagulases, fibrinolisinas) que atuam em seus respectivos substratos *in vitro*, mas seu papel na doença é entendido em apenas alguns casos. Por exemplo, toxinas esfoliativas são proteases produzidas por *S. aureus*, que clivam proteínas conhecidas por manter a adesão dos queratinócitos, causando o descolamento da epiderme da pele profunda.
- *Toxinas que alteram a sinalização intracelular ou vias regulatórias*. A maioria dessas toxinas possui um componente ativo (A) com atividade enzimática e um componente ligante (B) que se liga aos receptores na superfície celular e colocam a proteína A dentro do citoplasma celular. O efeito dessas toxinas depende da especificidade da ligação do domínio B e das vias celulares afetadas pelo domínio A. As toxinas A-B são produzidas por diversas bactérias, incluindo *Bacillus anthracis*, *V. cholerae* e *Corynebacterium diphtheriae*. O mecanismo de ação da toxina A-B do antraz é bem entendido (Fig. 8-8). A toxina do antraz possui dois componentes A alternados, fator de edema (EF) e fator letal (LF), os quais entram na célula seguindo a ligação do componente B e medeiam diferentes efeitos patológicos.
- *Superantígenos* estimulam grande número de linfócitos T através da ligação a porções conservadas do receptor na célula T, levando a uma excessiva proliferação de linfócitos T e liberação de citocina. Os altos níveis de citocinas levam a extravasamento capilar e consequente choque. Os superantígenos produzidos por *S. aureus* e *S. pyogenes* causam a síndrome do choque tóxico (SCT).
- *Neurotoxinas* produzidas por *Clostridium botulinum* e *Clostridium tetani* inibem a liberação de neurotransmissores, resultando em paralisia. Essas toxinas não matam neurônios; ao contrário, o domínio A cliva proteínas envolvidas na secreção de neurotransmissores na junção sináptica. Tétano e botulismo podem resultar em morte por falência respiratória devido à paralisia dos músculos do tórax e diafragma.
- As enterotoxinas afetam o trato gastrointestinal de diferentes maneiras, causando efeitos variados, incluindo náusea e vômito (*S. aureus*), diarreia aquosa volumosa (*V. cholerae*) ou diarreia hemorrágica (*C. difficile*).

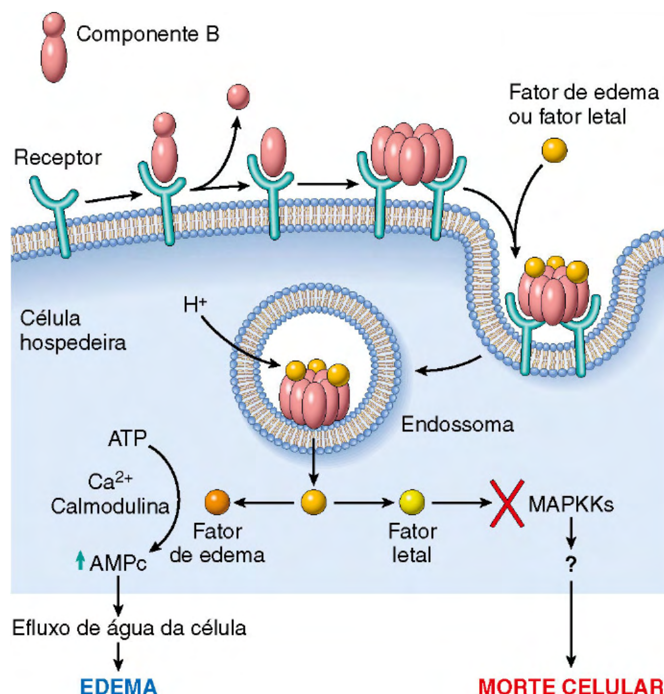


Figura 8-8 Mecanismo de ação da exotoxina do antraz. O componente B, também denominado "antígeno protetor", se liga a uma proteína de superfície celular, é clivado por uma protease do hospedeiro e forma um heptâmero. Três subunidades A do fator de edema (FE) ou do fator letal (FL) se ligam ao heptâmero B, penetram na célula e são liberadas no citoplasma. FE liga cálcio e calmodulina para formar uma adenilato-ciclase que aumenta o AMPc intracelular, o que causa efluxo de água e edema intersticial. FL é uma protease que destrói proteínas quinases quinase ativada por mitógeno (MAPKKs), levando à morte celular. AMPc, adenosina monofosfato cíclico.

Efeitos Patogênicos das Respostas Imunes do Hospedeiro

Como mencionado anteriormente, a resposta imune do hospedeiro aos microrganismos pode, algumas vezes, ser a causa de lesão tecidual. A reação inflamatória granulomatosa ao

M. tuberculosis é uma resposta de hipersensibilidade tardia que sequestra os bacilos e evita a disseminação, mas também produz dano tecidual (necrose caseosa) e fibrose. Da mesma forma, o dano hepático pela infecção dos hepatócitos pelo HBV e HCV se deve, principalmente, à resposta imune às células hepáticas infectadas, e não aos efeitos citopáticos do vírus. A resposta imune humoral aos microrganismos também pode ter consequências patológicas. Por exemplo, a glomerulonefrite pós-estreptocócica, que pode se desenvolver após infecção por *S. pyogenes*, é causada por anticorpos antiestreptocócicos que se ligam aos antígenos estreptocócicos formando complexos imunes, os quais se depositam nos glomérulos renais e produzem nefrite. Portanto, as respostas imunes antimicrobianas podem ter tanto consequências benéficas quanto patológicas.

Recentes estudos clínicos, epidemiológicos e experimentais sugerem que as infecções podem estar associadas a uma grande variedade de alterações inflamatórias crônicas, assim como o câncer. Em algumas doenças inflamatórias crônicas, como a doença inflamatória intestinal (Capítulo 14), um importante evento inicial pode ser o comprometimento da barreira epitelial intestinal, que permite a entrada dos microrganismos comensais e patogênicos, e suas interações com células imunes locais, resultando em inflamação. O ciclo de inflamação e lesão epitelial pode ser a base para a doença, com os microrganismos desempenhando um papel central. Certos vírus (HBV, HCV) e bactérias (*H. pylori*), que não são conhecidos por carrear ou ativar oncogenes, são associados a cânceres presumivelmente porque esses microrganismos desencadeiam inflamação crônica com subsequente reparo, o que proporciona um terreno fértil para o desenvolvimento do câncer (Capítulo 5).

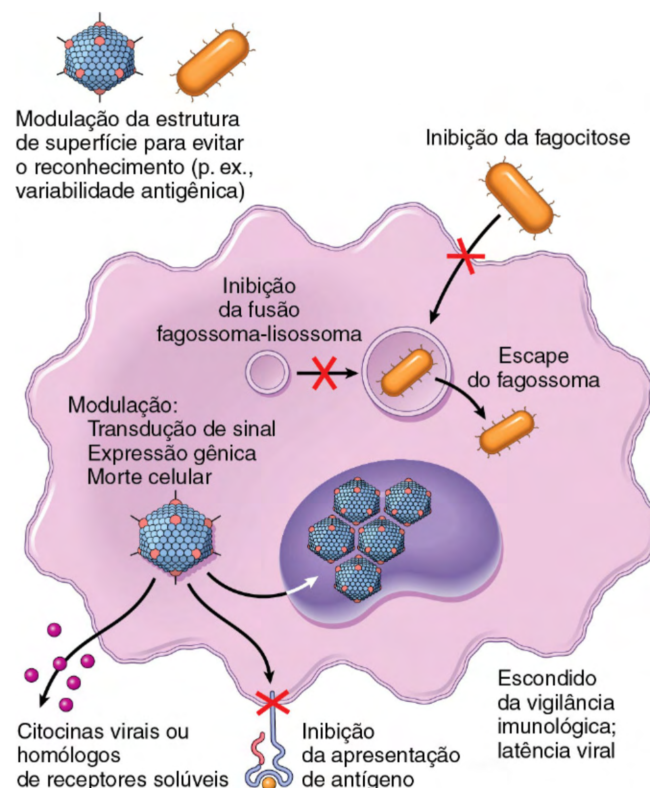


Figura 8-9 Visão geral dos mecanismos utilizados por patógenos virais e bacterianos para evadir a imunidade inata e adaptativa.
(Modificada com permissão de Finlay B, McFadden G: Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 124:767-782, 2006.)

RESUMO

Como os Microrganismos Causam Doença

- Doenças causadas por microrganismos envolvem uma interação de virulência microbiana e respostas do hospedeiro.
  - Agentes infecciosos podem causar morte ou disfunção celular através de interação direta com a célula.
  - A lesão pode ser devida à liberação local ou sistêmica de produtos bacterianos, incluindo endotoxinas (LPS), exotoxinas ou superantígenos.
  - Os patógenos podem induzir respostas imunes que causam dano tecidual. A ausência de uma resposta imune pode reduzir o dano induzido por algumas infecções; contrariamente, o imunocomprometimento pode permitir a expansão descontrolada de agentes oportunistas ou de microrganismos, que podem causar lesão diretamente.

EVASÃO IMUNE POR MICRORGANISMOS

As respostas imunes humoral e celular que protegem o hospedeiro da maioria das infecções são discutidas no Capítulo 4. Não surpreendentemente, os microrganismos desenvolveram muitos meios de resistir e se evadir do sistema imune (Fig. 8-9). Esses mecanismos, que são determinantes importantes de virulência e patogenicidade microbiana, incluem (1) variação antigênica, (2) resistência às defesas imunes inatas e (3) diminuição de respostas antimicrobianas eficazes de células T através de imunossupressão específica ou não específica.

Alguns microrganismos podem se evadir das respostas imunes por meio da variação dos antígenos que expressam. Os anticorpos neutralizantes bloqueiam a habilidade de microrganismos de infectarem células e recrutar mecanismos efetores para matar patógenos. Os microrganismos utilizam muitas estratégias para escapar do reconhecimento, as quais envolvem mecanismos genéticos para geração de variação antigênica. A baixa fidelidade de RNA polimerases virais (no HIV e em muitos vírus respiratórios, incluindo o vírus influenza) e o reagrupamento dos genomas virais (vírus influenza) criam a variação antigênica viral (Tabela 8-6). A espiroqueta *Borrelia recurrentis* troca repetidamente seus antígenos de superfície, e *Borrelia*

Tabela 8-6 Mecanismos de Variação Antigênica

Mecanismo	Exemplo	
	Agente(s)	Doença
Alta taxa de mutação	HIV Vírus influenza	AIDS Influenza
Reagrupamento genético	Vírus influenza Rotavírus	Influenza Diarreia
Rearranjo genético (p. ex., recombinação gênica, conversão gênica, inversão sítio-específica)	*Borrelia burgdorferi* *Neisseria gonorrhoeae* *Trypanosoma* spp. *Plasmodium* spp.	Doença de Lyme Gonorreia Doença do sono africana Malária
Grande diversidade de sorotipos	Rinovírus *Streptococcus pneumoniae*	Resfriados Pneumonia Meningite

burgdorferi, a causa da doença de Lyme, usa mecanismos similares para variar as proteínas de membrana externa. Espécies de *Trypanosoma* possuem diversos genes para seus principais antígenos de superfície, VSG, e podem variar a expressão dessa proteína de superfície. Pelo menos 80 sorotipos diferentes de *S. pneumoniae*, cada um com um polissacarídeo capsular diferente, já foi reconhecido.

Alguns microrganismos desenvolveram métodos para resistir ativamente às defesas imunes.

- Peptídeos catiônicos antimicrobianos, incluindo defensinas, catelicidinas e trombocidinas, proporcionam defesas iniciais importantes contra microrganismos invasores. Esses peptídeos se ligam à membrana bacteriana e formam poros, matando a bactéria por lise hiposmótica. Patógenos bacterianos (*Shigella* spp., *S. aureus*) evitam ser mortos através da confecção de moléculas de superfície, que resistem à ligação dos peptídeos antimicrobianos ou que inativam ou regulam negativamente os peptídeos antimicrobianos por diversos mecanismos.
- A fagocitose e a morte de bactérias por leucócitos polimorfonucleares ou neutrófilos (PMNs) e monócitos constituem defesa hospedeira crítica contra bactérias extracelulares. A cápsula de carboidratos na superfície de muitas bactérias que causam pneumonia ou meningite (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*), os torna mais virulentos através da inibição da fagocitose desses organismos por neutrófilos. As proteínas que inibem a fagocitose, localizadas na superfície das bactérias, incluem as proteínas A e M, expressas por *S. aureus* e *S. pyogenes*, respectivamente. Muitas bactérias produzem proteínas que matam fagócitos, impedem sua migração ou diminuem sua explosão oxidativa.
- *Vírus podem produzir moléculas que inibem a imunidade inata*. Os vírus desenvolveram grande quantidade de estratégias para combater interferons (IFNs), os quais são mediadores da defesa hospedeira inicial contra os vírus. Alguns vírus produzem homólogos solúveis de receptores de IFN-α/β ou IFN-γ que se ligam e inibem as ações dos IFNs secretados ou produzem proteínas que inibem a sinalização intracelular JAK/STAT posterior dos receptores de IFN. Os vírus também podem inativar ou inibir a proteína quinase dependente de RNA dupla fita (PKR), um mediador-chave dos efeitos antivirais do IFN. Alguns vírus codificam em seu genoma homólogos de citocinas, quimiocinas ou seus receptores, que atuam de diversas maneiras para inibir as respostas imunes. Finalmente, os vírus desenvolveram estratégias para bloquear a apoptose na célula hospedeira, o que pode dar aos vírus tempo para se replicar, persistir ou transformar as células hospedeiras.
- *Alguns microrganismos produzem fatores que reduzem o reconhecimento de células infectadas por células T auxiliares CD4+ e células T citotóxicas CD8+*. Por exemplo, diversos vírus DNA (p. ex., herpesvírus, incluindo HSV, CMV e EBV) podem se ligar a proteínas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe I ou alterar a localização delas, prejudicando a apresentação de peptídeos para as células CD8+. A regulação negativa de moléculas do MHC classe I pode tornar provável que células infectadas por vírus sejam alvos para células NK. Entretanto, os herpesvírus também expressam homólogos do MHC classe I, que atuam como inibidores eficazes de células NK, através do envolvimento de receptores inibitórios (Capítulo 4). Os herpesvírus podem ter como alvo moléculas do MHC classe II para degradação, impedindo a apresentação de antígeno para células T auxiliares CD4+. Os vírus também podem infectar leucócitos, comprometendo diretamente sua função (p. ex., HIV infecta células T CD4+, macrófagos e células dendríticas).

RESUMO

Evasão Imune por Microrganismos

Após ultrapassar as barreiras teciduais do hospedeiro, microrganismos infecciosos também precisam se evadir dos mecanismos imunes inatos e adaptativos do hospedeiro, para proliferar de forma eficaz e ser transmitidos para o próximo hospedeiro. As estratégias incluem:

- Variação antigênica
- Inativação de anticorpos ou complemento
- Resistência à fagocitose (p. ex., através da produção de cápsula)
- Supressão da resposta imune adaptativa do hospedeiro (p. ex., pela inibição da expressão do MHC e apresentação de antígeno)

ESPECTRO DAS RESPOSTAS INFLAMATÓRIAS À INFECÇÃO

Em contraste com a vasta diversidade molecular dos microrganismos, os padrões morfológicos de respostas teciduais aos microrganismos são limitados, assim como os mecanismos que conduzem essas respostas. Portanto, muitos patógenos produzem padrões semelhantes de reação, e poucas características são únicas ou patognomônicas para um microrganismo em particular. É a interação entre o microrganismo e o hospedeiro que determina as características histológicas da resposta inflamatória.

Existem cinco padrões histológicos principais de reação tecidual nas infecções: supurativo, mononuclear/granulomatoso, citopático-citoproliferativo, necrose e inflamação crônica/cicatrização.

Inflamação Supurativa (Purulenta)

Esse padrão ocorre na reação a um dano tecidual agudo, caracterizado por permeabilidade vascular aumentada e infiltração leucocítica, predominantemente de neutrófilos (Fig. 8-10). Os neutrófilos são atraídos para o sítio de infecção pela liberação de quimioatrativos, a partir de bactérias "piogênicas" e células do hospedeiro. As enzimas de neutrófilos causam necrose liquefativa (Capítulo 1).

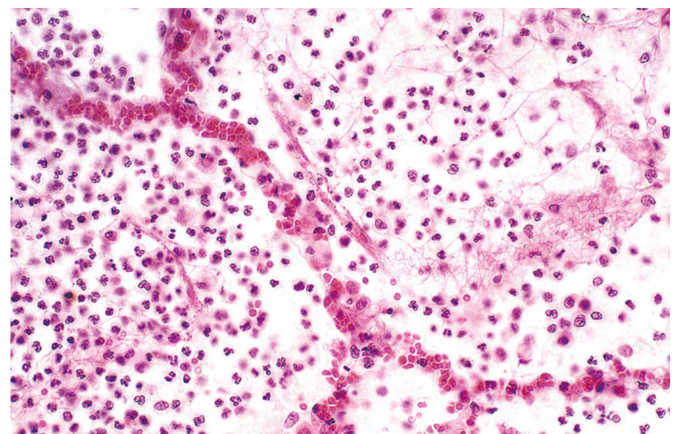


Figura 8-10 Pneumonia pneumocócica. Note o exsudato polimorfonuclear intra-alveolar e o septo alveolar intacto.

MORFOLOGIA

Coleções de neutrófilos dão origem a necrose liquefativa localizada, formando **abscessos**. O tecido necrótico e as células inflamatórias constituem o pus, e as bactérias que provocam a formação do pus são denominadas "piogênicas". Tipicamente, elas são bactérias extracelulares. O tamanho de tais lesões pode variar de microabscessos pequenos, formados por bactérias semeadas em uma válvula cardíaca infectada, até tubas uterinas distendidas e repletas de pus, causado por *N. gonorrhoeae*, do envolvimento difuso das meninges durante a infecção por *H. influenzae* até todos os lobos pulmonares durante uma pneumonia. A extensão pela qual as lesões são destrutivas depende de sua localização e do organismo envolvido. Portanto, *S. pneumoniae* normalmente poupa as paredes alveolares do pulmão, mesmo na pneumonia estreptocócica lobar, que tipicamente se resolve completamente sem dano permanente (Fig. 8-10). Por outro lado, *S. aureus* e *Klebsiella pneumoniae* destroem as paredes alveolares e formam abscessos, que se curam com formação de cicatriz. A faringite bacteriana se resolve sem sequelas, enquanto a infecção bacteriana aguda não tratada pode destruir uma articulação em poucos dias.

Inflamação Mononuclear e Granulomatosa

Os infiltrados intersticiais difusos, predominantemente mononucleares, são uma característica comum de todos os processos inflamatórios crônicos, mas o desenvolvimento de tais mudanças na forma de um processo agudo frequentemente constitui uma resposta a vírus, bactérias intracelulares ou parasitos intracelulares. Além disso, as espiroquetas e alguns helmintos provocam respostas inflamatórias mononucleares crônicas.

MORFOLOGIA

A predominância de um tipo celular em uma lesão inflamatória depende da resposta imune do hospedeiro ao organismo. Portanto, linfócitos predominam na infecção pelo HBV (Fig. 8-11, A), enquanto plasmócitos são comuns nas lesões primárias e secundárias de sífilis (Fig. 8-11, B). A presença dessas células linfoides reflete respostas imunes mediadas por células contra o patógeno ou células infectadas pelo patógeno. A inflamação granulomatosa é uma forma distinta de inflamação mononuclear, normalmente provocada por agentes infecciosos que resistem à erradicação (p. ex., *M. tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, ovos de esquistossomos), mas não obstante são capazes de estimular forte imunidade mediada por células T. A inflamação granulomatosa (Capítulo 2) é caracterizada pelo acúmulo de macrófagos ativados, denominados células "epitelioides", os quais podem se fusionar para formar células gigantes. Em alguns casos, existe uma área central de necrose caseosa (Fig. 8-11, C).

Reação Citopática-Citoproliferativa

Reações citopáticas-citoproliferativas normalmente são produzidas por vírus. As lesões são caracterizadas por necrose ou proliferação celular, normalmente com células inflamatórias esparsas.

MORFOLOGIA

Alguns vírus se replicam no interior de células e formam agregados virais, que são visíveis na forma de corpos de inclusão (p. ex., herpesvírus ou adenovírus) ou induzem células a se fusionar e formar células multinucleadas, denominadas policariócitos (p. ex., vírus do sarampo ou herpesvírus) (Fig. 8-1). O dano celular focal na pele pode fazer com que as células epiteliais se desprendam, formando bolhas. Alguns vírus podem induzir a proliferação de células epiteliais (p. ex., verrugas venéreas causadas pelo HPV ou pápulas umbilicadas do molusco contagioso causadas por poxvírus). Finalmente, os vírus podem contribuir para o desenvolvimento de neoplasias malignas (Capítulo 5).

Necrose Tecidual

Clostridium perfringens e outros microrganismos que secretam toxinas poderosas podem causar uma necrose tão rápida e severa (necrose gangrenosa), que o dano tecidual é a característica dominante.

MORFOLOGIA

Em virtude de estarem presentes poucas células inflamatórias, as lesões necróticas se assemelham a infartos com interrupção ou perda de coloração basofílica nuclear e preservação do contorno celular. Os clostrídios são frequentemente patógenos oportunistas, que são introduzidos no tecido muscular através de trauma penetrante ou infecção do intestino em um hospe-

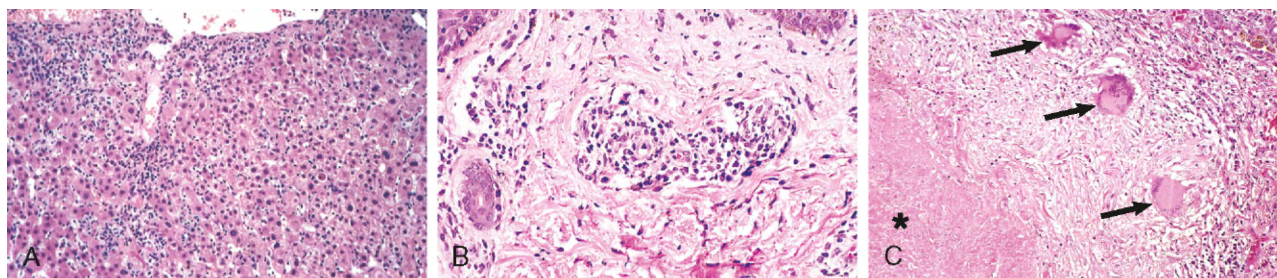


Figura 8-11 Inflamação mononuclear e granulomatosa. **A,** Hepatite viral aguda caracterizada por infiltrado predominantemente linfocítico. **B,** Sífilis secundária na derme com infiltrado linfoplasmocitário perivascular e proliferação endotelial. **C,** Inflamação granulomatosa em resposta à tuberculose. Note a zona de necrose caseosa (*asterisco*), que normalmente forma o centro do granuloma, com halo circundante de macrófagos epitelioides ativados, alguns dos quais se fusionaram para formar células gigantes (*setas*); eles são então circundados por uma zona de linfócitos T ativados. Essa visão em grande aumento evidencia as características histológicas; tipicamente, a resposta granulomatosa toma a forma de uma esfera tridimensional, com o organismo ofensor na área central.

deiro neutropênico. Da mesma forma, o parasito *E. histolytica* causa úlceras colônicas e abscessos hepáticos, caracterizados por extensa destruição tecidual e necrose liquefativa, sem infiltrado inflamatório importante. Por mecanismos totalmente diferentes, os vírus podem causar necrose disseminada das células do hospedeiro associada a inflamação, como exemplificado pela destruição dos lobos temporais do cérebro pelo HSV ou do fígado pelo HBV.

Inflamação Crônica e Cicatrização

Muitas infecções provocam inflamação crônica, a qual pode tanto se resolver com cura completa como levar a cicatrização extensa.

MORFOLOGIA

Algumas vezes, uma resposta de cicatrização exuberante é a principal causa de disfunção. Por exemplo, ovos de esquistossomos causam fibrose em "haste de cachimbo" do fígado ou fibrose da parede da bexiga (Fig. 8-12). *M. tuberculosis* causa pericardite fibrosa constritiva. A infecção crônica por HBV pode causar cirrose do fígado, na qual septos fibrosos densos circulam nódulos de hepatócitos em regeneração.

Os padrões de reações teciduais descritos anteriormente são diretrizes úteis para análise das características microscópicas de processos infecciosos, mas na prática deve-se lembrar que tipos diferentes de reações do hospedeiro frequentemente ocorrem ao mesmo tempo. Por exemplo, o pulmão de um paciente com AIDS pode estar infectado por CMV, o qual causa alterações citolíticas, e, ao mesmo tempo, por *Pneumocystis*, o qual causa inflamação intersticial. Padrões similares de inflamação também podem ser visualizados em respostas teciduais a agentes físicos ou químicos e em condições inflamatórias de causa desconhecida (Capítulo 2). Finalmente, em indivíduos imunocomprometidos, a ausência de uma resposta inflamatória do hospedeiro frequentemente elimina algumas das pistas histológicas sobre a natureza potencial do(s) microrganismo(s) infectante(s).

Infecção em Indivíduos com Imunodeficiências

Alterações herdadas ou adquiridas da imunidade (Capítulo 4) frequentemente prejudicam apenas parte do sistema imune, deixando as pessoas afetadas suscetíveis a tipos específicos de infecções. Pacientes com deficiência de anticorpos, como na agamaglobulinemia ligada ao X, contraem infecções bacterianas severas por bactérias extracelulares e poucas infecções virais (rotavírus e enterovírus). Pacientes com alterações nas células T são suscetíveis a infecções por patógenos intracelulares, notavelmente vírus e alguns parasitos. Os pacientes com deficiências em componentes iniciais do sistema complemento são particularmente suscetíveis a infecções por bactérias encapsuladas, como *S. pneumoniae*, enquanto deficiências de componentes tardios do complemento estão associadas a infecções por *Neisseria*. Deficiências na função de neutrófilos levam a aumento das infecções por *S. aureus*, algumas bactérias gram-negativas e fungos. Pessoas com deficiências herdadas em mediadores da imunidade inata e adaptativa algumas vezes apresentam suscetibilidade extremamente seletiva a tipos específicos de infecções. Esses padrões revelam os papéis essenciais de moléculas particulares na mediação da imunidade protetora a microrganismos específicos. Por exemplo, pacientes com mutações em moléculas de sinalização subsequente de diversos TLR estão propensos a doenças bacterianas piogênicas, particularmente infecções por *S. pneumoniae*. Respostas comprometidas do TLR3 estão associadas a encefalite por HSV na infância. Alterações herdadas na imunidade por IL-17 (como mutações no STAT3, um fator de transcrição necessário para geração de célula T_H17) estão associadas a candidíase mucocutânea crônica.

As imunodeficiências adquiridas possuem uma variedade de causas, sendo a mais importante a infecção pelo HIV, a qual causa a AIDS (Capítulo 4). O HIV infecta e mata linfócitos T auxiliares CD4+, levando a imunossupressão profunda e multiplicidade de infecções. Outras causas de imunodeficiência adquirida incluem processos infiltrativos que suprimem a função da medula óssea (p. ex., leucemia), fármacos imunossupressores (como os utilizados para tratar certas doenças autoimunes) e transplante de células-tronco hematopoiéticas. As doenças de sistemas de órgãos que não o sistema imune também podem tornar os indivíduos suscetíveis a doenças por microrganismos específicos. Pessoas com fibrose cística comumente adquirem infecções respiratórias causadas por *P. aeruginosa*. A falta de função esplênica em pessoas com anemia falciforme as torna suscetíveis a infecção por bactérias encapsuladas, como *S. pneumoniae*. As queimaduras destroem a pele, removendo essa barreira contra microrganismos e permitindo a infecção por patógenos como *P. aeruginosa*. Finalmente, a desnutrição prejudica as defesas imunes.

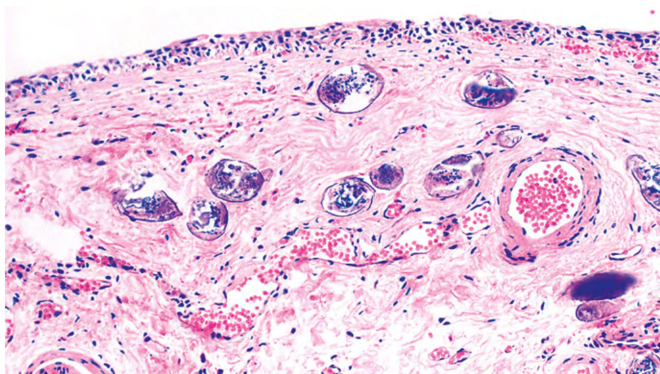


Figura 8-12 Infecção da bexiga por *Schistosoma haematobium* com numerosos ovos calcificados e extensa cicatrização.

MORFOLOGIA

Pacientes com deficiências de anticorpos, complemento ou neutrófilos podem adquirir infecções bacterianas locais severas, que não provocam qualquer infiltrado neutrofílico significativo. Nesses pacientes, a identidade do organismo causador pode apenas ser inferida através de cultura ou aparecimento em colorações especiais. Apesar de muitos efeitos virais citopáticos (p. ex., fusão ou inclusão celular) (Fig. 8-1) poderem ainda estar presentes, infecções virais em hospedeiros imunocomprometidos podem não gerar a resposta inflamatória mononuclear esperada. Em pacientes com AIDS, que não possuem células T auxiliares e não podem montar respostas celulares normais, os organismos que normalmente causariam inflamação granulomatosa (p. ex., *complexo M. avium*) não são capazes de causar tal resposta (Fig. 8-13).

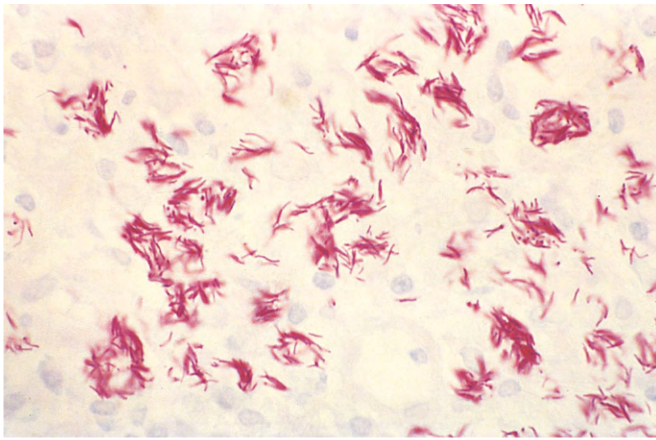


Figura 8-13 Na ausência de apropriada imunidade mediada por célula T, as respostas granulomatosas do hospedeiro não ocorrem. Infecção por *Mycobacterium avium* em paciente com AIDS, apresentando infecção intracelular maciça de macrófagos por organismos álcool-ácido resistentes (filamentosos e de cor rosa nessa preparação corada para bacilos álcool-ácido resistentes). As bactérias intracelulares persistem e até proliferam no interior de macrófagos, pois existem células T inadequadas para montar uma resposta granulomatosa. AIDS, síndrome da imunodeficiência adquirida.

RESUMO

Padrões de Respostas do Hospedeiro aos Microrganismos

- Em indivíduos normais (imunocompetentes), os padrões de respostas do hospedeiro são razoavelmente estereotipados para diferentes classes de microrganismos; esses padrões de resposta podem ser utilizados para inferir possíveis organismos causadores.
  - A inflamação supurativa aguda rica em neutrófilos é típica de infecções por diversas bactérias (bactérias "piogênicas") e alguns fungos.
  - Os infiltrados celulares mononucleares são comuns em muitas infecções crônicas e em algumas infecções virais agudas.
  - A inflamação granulomatosa é a característica marcante da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e certos fungos.
  - As lesões citopáticas e proliferativas são causadas por alguns vírus.
  - A inflamação crônica e a cicatrização representam a via final comum de muitas infecções.

BIBLIOGRAFIA

Aguzzi A: Prions: protein aggregation and infectious diseases. Physiol Rev 89:1105, 2009.
Coburn B, Sekirov I, Finlay BB: Type III secretion systems and disease. Clin Microbiol Rev 20:535, 2007.
Diacovich L, Gorvel JP: Bacterial manipulation of innate immunity to promote infection. Nat Rev Microbiol 8:117, 2010.
Haldar K, Murphy SC, Milner DA, Taylor TE: Malaria: mechanisms of erythrocytic infection and pathological correlates of severe disease. Annu Rev Pathol 2:217, 2007.
Irie RL: Diagnostic Pathology of Infectious Disease, Philadelphia, 2010, Saunders Elsevier.
Irie Y, Parsek MR: Quorum sensing and microbial biofilms. Curr Top Microbiol Immunol 322:67, 2008.
Lemichez E, Lecuit M, Nassif X, Bourdoulous S: Breaking the wall: targeting of the endothelium by pathogenic bacteria. Nat Rev Microbiol 8:93, 2010.
Lin PL, Flynn JL: Understanding latent tuberculosis: a moving target. J Immunol 185:15, 2010.
Mims CA: The Pathogenesis of Infectious Disease, 5th ed. San Diego, Academic Press, 2001.
O'Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, et al: Pathology of Infectious Diseases. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997.
Palmer GH, Brayton KA: Gene conversion is a convergent strategy for pathogen antigenic variation. Trends Parasitol 23:408, 2007.
Peleg AY, Hooper DC: Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med 362:1804, 2010.
Schmidt AC: Response to Dengue fever—the good, the bad and the ugly? N Engl J Med 363:484, 2010.
Segal BH: Aspergillosis. N Engl J Med 360:1870, 2009.
Speck SH, Ganem D: Viral latency and its regulation: lessons from the gamma-herpesviruses. Cell Host Microbe 8:100, 2010.
Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection. N Engl J Med 362:1708, 2010.
Young JA, Collier RJ: Anthrax toxin: receptor binding, internalization, pore formation, and translocation. Annu Rev Biochem 76:243, 2007.

CAPÍTULO

9 Vasos Sanguíneos

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

As doenças vasculares são de suma importância na medicina, já que são responsáveis pelos maiores índices de morbidades e mortalidade da humanidade. Embora a maioria das doenças vasculares clinicamente significativas seja causada por lesões arteriais, os distúrbios venosos também podem causar danos. As doenças vasculares se desenvolvem através de dois mecanismos principais:

- *Estreitamento ou obstrução completa* da *luz dos vasos*, ocorrendo progressivamente (p. ex., por aterosclerose) ou de forma aguda (p. ex., por trombose ou embolismo)
- *Enfraquecimento* da parede dos vasos, causando dilatação e/ou ruptura

A seguir, será apresentada uma visão geral da estrutura e função vascular como suporte para o entendimento das doenças dos vasos sanguíneos, que será discutida mais adiante neste capítulo.

ESTRUTURA E FUNÇÃO DOS VASOS SANGUÍNEOS

Originalmente, todos os vasos sanguíneos são constituídos por um tubo central com células endoteliais revestindo o lúmen e rodeado por quantidades variáveis de células musculares lisas e matriz extracelular (MEC). No entanto, a estrutura de cada um desses componentes varia em diferentes partes da vasculatura de acordo com a necessidade funcional (Fig. 9-1). Para suportar o fluxo pulsátil e as altas pressões arteriais, as paredes das artérias são mais espessas do que as veias, sendo reforçadas por camadas de células musculares lisas. Como a espessura das paredes arteriais diminui à medida que viram arteríolas, a proporção da espessura da parede para o diâmetro da luz aumenta, permitindo regulação mais exata das pressões intravasculares. Veias, por outro lado, são vasos de paredes finas distensíveis e com alta capacitância. De acordo com essas características, determinadas patologias comumente acometem tipos de vasos específicos. Por exemplo, a aterosclerose ocorre principalmente em artérias musculares calibrosas, enquanto a hipertensão afeta pequenas arteríolas, e formas específicas de vasculite seletivamente acometem apenas vasos de determinado calibre.

As paredes dos vasos são organizadas em três camadas concêntricas distintas: *íntima*, *média* e *adventícia* (Fig. 9-1). Essas camadas estão presentes em todos os vasos, mas são mais aparentes em vasos calibrosos, particularmente artérias. A íntima é constituída de monocamada de células endoteliais sobreposta à membrana basal e com mínima MEC subjacente, a qual é separada da média por densa membrana elástica denominada *lâmina elástica interna*. A média é composta predominantemente por células musculares lisas e MEC, rodeada por tecido conjuntivo frouxo, fibras nervosas e pequenos vasos da adventícia. Uma *lâmina elástica externa* está presente em muitas artérias e define a transição entre

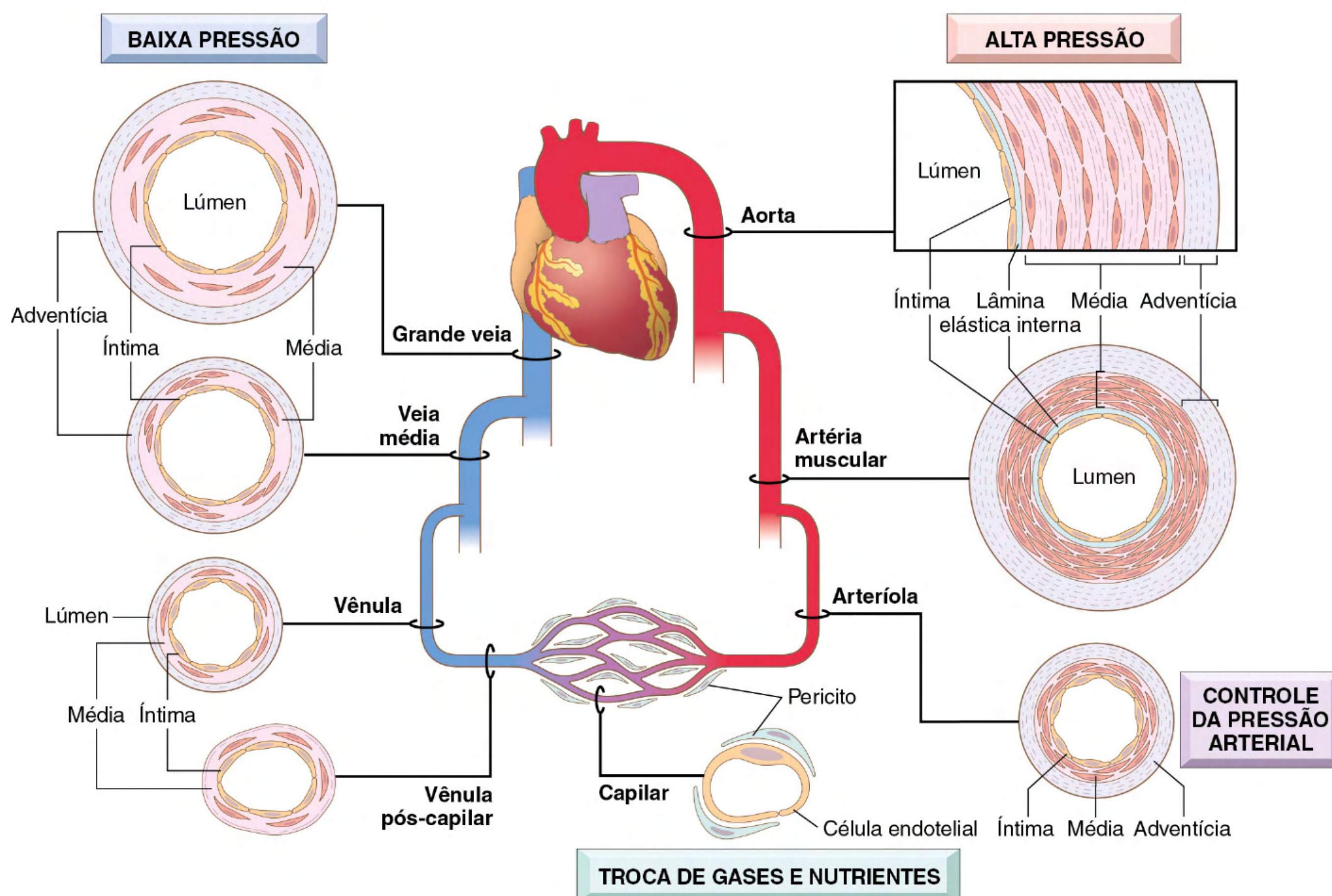


Figura 9-1 Especializações regionais da vasculatura. Embora todos os vasos possuam os mesmos constituintes gerais, a espessura e a composição de diferentes camadas diferem de acordo com a função das forças hemodinâmicas e as demandas teciduais.

a média e a adventícia. A difusão de oxigênio e de nutrientes para o lúmen é adequada para suprir vasos de paredes finas e células musculares lisas no interior de todos os vasos. Entretanto, em vasos de grandes e médios calibres, pequenas arteríolas dentro da adventícia (denominadas *vasa vasorum* – literalmente, "vasos dos vasos") nutrem metade a dois terços exteriores da média.

Organização Vascular

As *artérias* são divididas em três tipos, de acordo com o seu tamanho e estrutura:

- *Grandes artérias elásticas* (p. ex., aorta, vasos do arco aórtico, ilíacas e artérias pulmonares). Nesses vasos, as fibras elásticas se alternam com células musculares lisas em toda a média, que se expandem durante a sístole (armazenando parte da energia de cada contração cardíaca) e retraem durante a diástole, impulsionando o sangue distalmente. Com o envelhecimento, a elasticidade é perdida, e os vasos tornam-se "tubos rígidos", que transmitem altas pressões arteriais para órgãos distais, ou dilatados ou tortuosos (*ectasiados*) propensos a sofrer rupturas.
- *Artérias musculares de médio calibre* (p. ex., artérias coronarianas e renais). Nessas artérias, a média é composta predominantemente por células musculares lisas, com a elastina limitada à lâmina elástica interna e a externa. As células musculares lisas são dispostas em círculo ou espiral ao redor do lúmen, e o fluxo sanguíneo regional é regulado pela contração (*vasoconstrição*) e relaxamento (*vasodilatação*) dessas células, sendo elas controladas pelo sistema nervoso autônomo e fatores metabólicos locais (p. ex., acidose).
- *Pequenas artérias* (2 mm ou menos de diâmetro) *e arteríolas* (20-100 μm de diâmetro) *que estão presentes no tecido conjuntivo dos órgãos*. A média desses vasos é composta principalmente por células musculares lisas. A *resistência ao fluxo sanguíneo é regulada nas arteríolas*. Como há queda da pressão durante a passagem do sangue através dessas estruturas, *a velocidade do fluxo sanguíneo é drasticamente reduzida, e o fluxo torna-se constante em vez de pulsátil*. Como a resistência a um fluxo de líquido é inversamente proporcional à quarta potência do diâmetro (ou seja, reduzir o diâmetro à metade aumenta a resistência em 16 vezes), pequenas alterações no tamanho do lúmen podem produzir efeitos profundos na pressão arterial.

Os *capilares* apresentam diâmetros luminais aproximados de uma hemácia (7-8 μm). Esses vasos são revestidos por células endoteliais e parcialmente circundados por células semelhantes às musculares lisas denominadas *pericitos*. Coletivamente, o leito capilar tem uma área transversal total muito grande e fluxo sanguíneo lento. Por possuírem paredes finas e fluxo lento, os capilares são idealmente adequados para trocas rápidas de substâncias difusíveis entre o sangue e os tecidos. A rede de capilares da maioria dos tecidos é necessariamente muito rica, pois a difusão de oxigênio e nutrientes é ineficaz para distâncias maiores que 100 μm; tecidos metabolicamente ativos (p. ex., coração) possuem maior densidade capilar.

As *veias* recebem o sangue através dos leitos dos capilares pós-vênulas, que se anastomosam para formar vênulas coletoras

e veias gradativamente maiores. O extravasamento vascular (edema) e o exsudato leucocitário característicos da inflamação ocorrem preferencialmente em vênulas pós-capilares (Capítulo 2).

Em comparação com as artérias do mesmo nível de ramificação, as veias têm diâmetro e lúmen maiores, paredes mais finas com menos organização, e todas as adaptações para a pressão baixa são encontradas no lado venoso da circulação (Fig. 9-1). Desse modo, *as veias são mais propensas a sofrer dilatação, compressão externa e penetração por tumores ou processos inflamatórios*. Nas veias, nas quais o fluxo sanguíneo flui contra a gravidade (p. ex., extremidades inferiores), o refluxo é impedido por válvulas. O sistema venoso coletivamente possui grande capacitância e normalmente contém aproximadamente dois terços do sangue.

Os *linfáticos* são canais de paredes finas e revestidos por endotélio que drenam líquidos (*linfa*) do tecidual intersticial, eventualmente retornando ao sangue via ducto torácico. A linfa também contém células inflamatórias mononucleares e anticorpos. Por drenarem o líquido intersticial para os linfonodos, os linfáticos são capazes de monitorar continuamente as infecções nos tecidos periféricos. *Esses canais também podem disseminar doenças através do transporte de bactérias e células tumorais a locais distantes*.

Células Endoteliais

O endotélio é uma camada contínua de células revestindo toda a árvore vascular que regula vários aspectos do sangue e funções dos vasos sanguíneos (Tabela 9-1). Células endoteliais em repouso mantêm uma interface sangue-tecido não trombogênica (Capítulo 3), modulam a inflamação (Capítulo 2) e afetam o crescimento de outros tipos celulares, particularmente células do músculo liso. As células endoteliais influenciam a vasorreatividade das células musculares lisas subjacentes através da produção de fatores relaxantes (p. ex., óxido nítrico [NO]) e de contração (p. ex., endotelina). Na maioria das regiões, as junções interendoteliais são normalmente impermeáveis. No entanto, essas junções podem se abrir sob a influência de estresse hemodinâmico (p. ex., pressão arterial alta) e/ou agentes vasoativos (p. ex., histamina na reação inflamatória), resultando na inundação dos tecidos adjacentes por eletrólitos e proteínas. A *transcitose* vacuolar também permite a circulação de grande quantidade de solutos no endotélio íntegro. As células endoteliais também participam ativamente da exsudação leucocitária durante o recrutamento das células inflamatórias (Capítulo 2).

Embora as células endoteliais compartilhem muitos atributos na vasculatura, elas também apresentam variabilidades fenotípicas dependendo do sítio anatômico e das adaptações a estímulos ambientais locais. Dessa forma, populações de células endoteliais de diferentes partes da vasculatura (p. ex., grandes vasos *versus* capilares ou artérias *versus* veias) têm programas transcricionais e comportamentos distintos. *Fenestrações* (orifícios) nas células endoteliais que revestem os cordões de hepatócitos ou nos glomérulos renais facilitam a filtração. Por outro lado, no sistema nervoso central, as células endoteliais — em conjunção com os astrócitos — criam uma *barreira hematoencefálica* impermeável.

A manutenção de um estado "normal" não trombogênico do revestimento de células endoteliais requer fluxo luminar, alguns fatores de crescimento (p. ex., fator de crescimento endotelial vascular [VEGF]) e adesão firme à membrana basal subjacente (Fig. 9-2). Traumas ou outras lesões que removam as células endoteliais da parede dos vasos sanguíneos facilitam o quadro de trombose e vasoconstrição. Entretanto, células endoteliais podem responder a vários estímulos fisiológicos ou patológicos por modularem suas funções habituais (constitutivas) ou por expressão de propriedades adquiridas (indutíveis) — processo chamado *ativação endotelial*.

Os indutores da ativação endotelial incluem produtos bacterianos, citocinas inflamatórias, estresse hemodinâmico e produtos lipídicos (críticos para aterosclerose, descritos adiante),

Tabela 9-1 Propriedades e Funções das Células Endoteliais

Propriedade/Função	Mediadores/Produtos
Manutenção da barreira de permeabilidade	
Elaboração de reguladores anticoagulantes, antitrombóticos e fibrinolíticos	Prostaciclina Trombomodulina Moléculas semelhantes à heparina Ativador de plasminogênio
Elaboração de moléculas protrombóticas	Fator de Von Willebrand Fator tecidual Inibidor do ativador de plasminogênio
Produção de matriz extracelular	Colágeno, proteoglicanos
Modulação do fluxo sanguíneo e da reatividade vascular	Vasoconstritores: endotelina, ECA Vasodilatadores: NO, prostaciclina
Regulação da inflamação e imunidade	IL-1, IL-6, quimiocinas Moléculas de adesão: VCAM-1, ICAM, E-selectina, P-selectina Antígenos de histocompatibilidade
Regulação do crescimento celular	Estimuladores do crescimento: PDGF, CSF, FGF Inibidores do crescimento: heparina, TGF-β
Oxidação de LDL	

CSF, fator estimulador de colônia; ECA, enzima conversora da angiotensina; FGF, fator de crescimento de fibroblasto; ICAM, molécula de adesão intercelular; IL, interleucina; LDL, lipoproteína de baixa densidade; NO, óxido nítrico; PDGF, fator de crescimento derivado de plaquetas; TGF-β, fator de transformação do crescimento β.

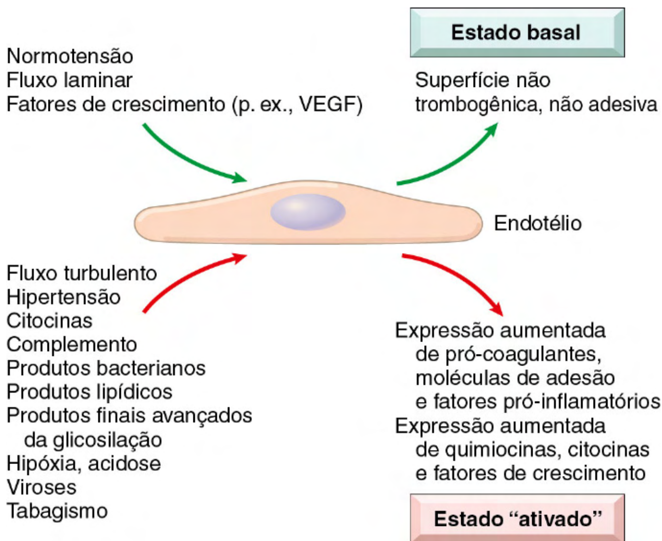


Figura 9-2 Estado basal e ativado das células endoteliais. Pressão arterial normal, fluxo laminar e níveis constantes de fatores de crescimento promovem o estado basal do endotélio que mantém superfície não trombótica e tônus vascular do músculo liso adequado. Lesão ou exposição a determinados mediadores resulta em ativação endotelial, estado no qual as células endoteliais possuem, superfícies pró-coagulantes adesivas e liberam fatores que promovem contração e/ou proliferação do músculo liso e síntese da matriz.

produtos finais avançados da glicosilação (importantes na lesão vascular do diabetes), vírus, componentes do sistema complemento e vários outros danos metabólicos (p. ex., hipóxia) (Fig. 9-2). Células endoteliais ativadas sofrem alteração de forma, expressam moléculas de adesão e produzem citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, pró e anticoagulantes, e outros produtos biologicamente ativos do hospedeiro — todos presumivelmente destinados a responder ao estímulo original. Algumas dessas respostas são rápidas (ocorrem em minutos), reversíveis e independentes da síntese de novas proteínas (p. ex., contração endotelial induzida por histamina); outras envolvem alterações gênicas e expressão de proteínas, e podem demorar dias para se desenvolver ou regredir. A exposição de células endoteliais a agentes de ativação em altas quantidades ou por períodos contínuos pode resultar em *disfunção endotelial*, caracterizada por vasodilatação dependente do endotélio lesado, estados hipercoaguláveis e aumento da produção de radicais livres derivados de oxigênio. A disfunção endotelial pode dar início à trombose, promover a aterosclerose ou contribuir para a formação de lesões vasculares de hipertensão e diabetes.

Células Musculares Lisas Vasculares

As células do músculo liso participam tanto do mecanismo de reparo vascular quanto de processos patológicos como as ateroscleroses. As células do músculo liso, quando estimuladas por vários fatores, podem proliferar, super-regular o colágeno da MEC, elastina, produzir proteoglicanas, fatores de crescimento e citocinas. Essas células também são responsáveis pela vasoconstrição ou vasodilatação que ocorre em resposta ao estímulo fisiológico ou farmacológico.

As atividades de migração e proliferação das células musculares lisas são reguladas por numerosos fatores. Entre os promotores mais importantes destacam-se o fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGF), endotelina, trombina, fator de crescimento do fibroblasto e mediadores inflamatórios, como interferon γ (IFN-γ) e interleucina-1 (IL-1). No entanto, os inibidores que promovem o estado quiescente de tais células incluem sulfato de heparan, óxido nítrico e fator de transformação do crescimento α (TGF-α).

RESUMO

Estrutura e Função Vascular

- Todos os vasos sanguíneos são revestidos por endotélio; embora todas as células endoteliais compartilhem determinadas propriedades homeostáticas, essas células em leitos vasculares específicos possuem características especiais que permitem funções teciduais específicas (p. ex., células endoteliais fenestradas nos glomérulos renais).
- A relação entre a quantidade de células musculares lisas e de matriz extracelular na parede dos vasos sanguíneos (p. ex., artérias, veias e capilares) varia de acordo com as demandas hemodinâmicas (p. ex., pressão e pulsatilidade) e exigências funcionais.
- A função da célula endotelial é altamente regulada, tanto em estados basais quanto em estados de ativação. Vários estímulos fisiológicos e fisiopatológicos induzem à ativação e à disfunção que alteram o fenótipo das células endoteliais (p. ex., pró-coagulante *versus* anticoagulante, pró-inflamatório *versus* anti-inflamatório, não adesivo *versus* adesivo).

ANOMALIAS CONGÊNITAS

Apesar de raramente sintomáticas, as variações anatômicas incomuns de irrigação vascular podem causar complicações durante a cirurgia, tal como quando o vaso é lesado em um local inesperado. Cirurgiões cardíacos e cardiologistas intervencionistas também estão familiarizados com as variações coronarianas. Dentre as anomalias congênitas, três merecem ser mencionadas:

- *Aneurismas saculares*: são dilatações arteriais de parede delgada em vasos cerebrais, classicamente localizados em pontos de ramificação ao redor do círculo de WillIs, que ocorrem quando a média arterial é congenitamente enfraquecida, podendo romper-se espontaneamente e causar hemorragia cerebral fatal (Capítulo 22).
- *Fístulas arteriovenosas* (FAV) são conexões anormais entre artérias e veias sem intervenção do leito capilar. Ocorrem mais comumente como defeitos do desenvolvimento, mas também podem resultar da ruptura de aneurisma arterial em uma veia adjacente, por lesões penetrantes em artérias e veias ou por necrose inflamatória de vasos adjacentes. As fístulas arteriovenosas também podem ser criadas cirurgicamente para promover acesso vascular para a hemodiálise. Fístulas extensas podem causar insuficiência cardíaca por desviar grande quantidade de volume sanguíneo da circulação arterial para a venosa.
- *Displasia* fibromuscular é um espessamento focal irregular das paredes das artérias musculares de médio e grande calibre devido à combinação da hiperplasia da média e íntima, e fibrose. Essa anomalia pode se manifestar em qualquer idade, mas acomete mais frequentemente mulheres jovens. A espessura focal da parede resulta em estenose luminal ou pode estar associada a espasmos vasculares anormais que reduzem o fluxo vascular; *nas artérias renais, pode ocasionar hipertensão renovascular*. Entre os segmentos focais de espessamento da parede do vaso, a artéria muitas vezes pode estar enfraquecida; as dilatações vasculares podem se desenvolver nesses locais e, em alguns casos, romper-se.

REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial sistêmica e local precisa ser mantida dentro de uma faixa estreita para impedir consequências indesejáveis. Baixa pressão arterial (*hipotensão*) resulta em perfusão inadequada dos órgãos, podendo levar à disfunção orgânica ou à morte tecidual. Inversamente, a pressão alta (*hipertensão*) causa danos em órgãos e vasos terminais, sendo um dos principais fatores de risco para a aterosclerose.

A pressão arterial é uma *função do débito cardíaco e da resistência vascular periférica,* sendo as duas variáveis influenciadas por múltiplos fatores genéticos e ambientais (Fig. 9-3). A integração desses sistemas assegura perfusão adequada de todos os tecidos, apesar das diferenças de demanda regionais.

- *O débito cardíaco* é determinado pelo volume sistólico e frequência cardíaca O determinante principal do volume sistólico é a pressão de enchimento, a qual é regulada através da homeostase do sódio e seu efeito no volume sanguíneo. A regulação da frequência cardíaca e da contração cardíaca (segundo maior fator que afeta o volume do batimento) é realizada pelos sistemas α e β-adrenérgicos (além dos efeitos causados no tônus vascular).
- A resistência periférica é regulada, predominantemente, ao nível das arteríolas e é afetada por fatores neurais e hormonais.

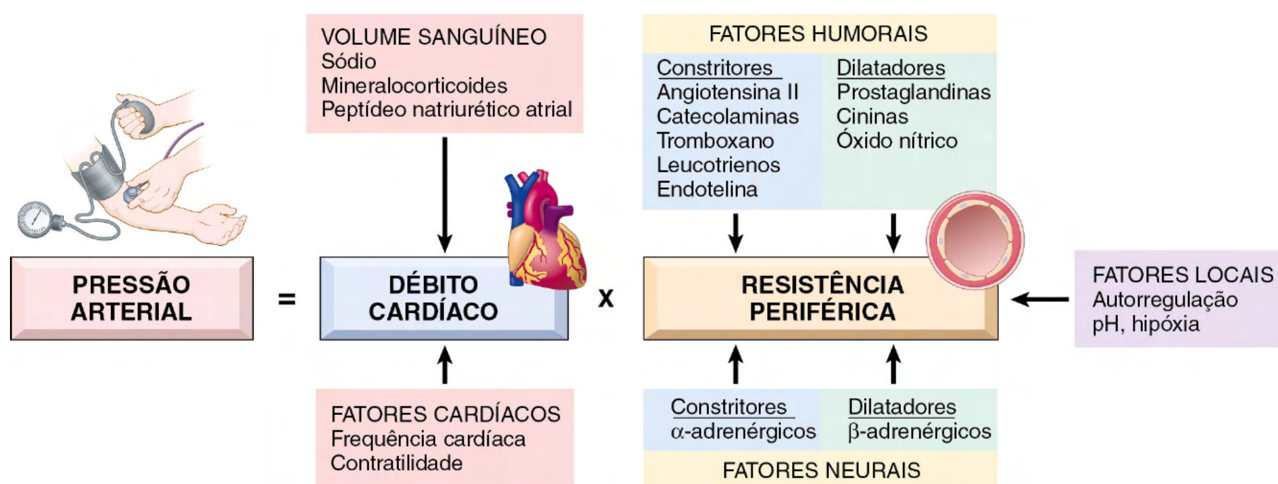


Figura 9-3 Regulação da pressão arterial.

O tônus vascular reflete o equilíbrio entre a vasoconstrição (incluindo angiotensina II, catecolaminas e endotelina) e vasodilatadores (incluindo cininas, prostaglandidas e NO). A resistência vascular também exibe *autorregulação*, pela qual o aumento do fluxo sanguíneo induz à vasoconstrição para proteger o tecido da hiperperfusão. Finalmente, a pressão arterial é muito bem regulada por hipóxia e pH para se adaptar às demandas metabólicas locais.

A secreção dos fatores pelos rins, suprarrenais e miocárdio interage para influenciar no tônus vascular e na regulação do volume sanguíneo através do equilíbrio da quantidade de sódio Fig. 9-4. Diariamente, os rins filtram 170 litros de plasma contendo 23 moles de sal. Dessa forma, em uma alimentação contendo 100 mEq de sódio, 99,5% do sal filtrado deve ser reabsorvido para manter os níveis de sódio corporal total. Aproximadamente 98% do sódio filtrado são reabsorvidos por vários transportadores constitutivamente ativos. Os outros 2% de sódio são recuperados pelo canal de sódio epitelial (ENaC), altamente regulado pelo sistema renina-angiotensiva, via que determina o equilíbrio de sódio líquido.

Os rins influenciam na resistência periférica e na retenção/excreção de sódio, principalmente através do sistema renina-angitensina. Os rins e o coração contêm células que detectam alterações na pressão arterial ou no volume sanguíneo. Em resposta, essas células liberam importantes reguladores que atuam em conjunto para manter a pressão arterial normal, do seguinte modo:

- A *renina* é uma enzima proteolítica produzida por células renais justaglomerulares, ou seja, células mioepiteliais que revestem as arteríolas glomerulares aferentes. A renina é secretada em resposta à baixa pressão arterial nas arteríolas aferentes, níveis elevados de catecolaminas circulantes ou em baixos níveis de sódio nos túbulos renais contorcidos distais. Este último ocorre quando a *taxa de filtração glomerular* diminui significativamente (p. ex., diminuição do débito cardíaco), favorecendo maior reabsorção pelos túbulos proximais e níveis de sódio mais baixos distalmente.
- A renina cliva o *angiotensinogênio plasmático* em angiotensina I, a qual é convertida em *angiotensina II* pela enzima conversora de angiotensina (ECA) na periferia. A angiotensina II eleva a pressão arterial (1) pela indução da contração das células musculares lisas vasculares, (2) pela estimulação da secreção de aldosterona pela glândula suprarrenal e (3) pelo aumento da reabsorção tubular do sódio.
- Os rins também produzem várias substâncias relaxantes vasculares (incluindo prostaglandinas e NO), que presumivelmente contrabalançam os efeitos vasopressores da angiotensina.
- O *aldosterona da suprarrenal* eleva a pressão arterial por produzir efeito no volume sanguíneo; ela aumenta a reabsorção de sódio (e, consequentemente, de água) nos túbulos contorcidos distais, ao mesmo tempo favorecendo a excreção de potássio pela urina.
- Os *peptídeos natriuréticos do miocárdio* são secretados pelo miocárdio atrial e ventricular em resposta à expansão do volume; eles inibem a reabsorção de sódio nos túbulos renais distais e, assim, causam excreção de sódio e diurese. Esses peptídeos também induzem a vasodilatação sistêmica.

RESUMO

Regulação da Pressão Arterial

- A pressão arterial é determinada pela resistência vascular e pelo débito cardíaco.
- A resistência vascular é regulada ao nível das arteríolas, influenciada por fatores neurais e hormonais.
- O débito cardíaco é determinado pela frequência cardíaca e pelo volume sistólico, sendo influenciado significativamente pelo volume sanguíneo. Este, por sua vez, é regulado principalmente pela excreção e reabsorção de sódio.
- A renina, a maior reguladora da pressão arterial, é excretada pelos rins em resposta à diminuição da pressão arterial nas arteríolas aferentes. Além disso, a renina cliva o angiotensinogênio em angiotensina I, convertida em angiotensina II, que regula a pressão arterial por aumentar a tonicidade das células vasculares do músculo liso e a secreção de aldosterona pela adrenal e, consequentemente, a reabsorção renal de sódio.

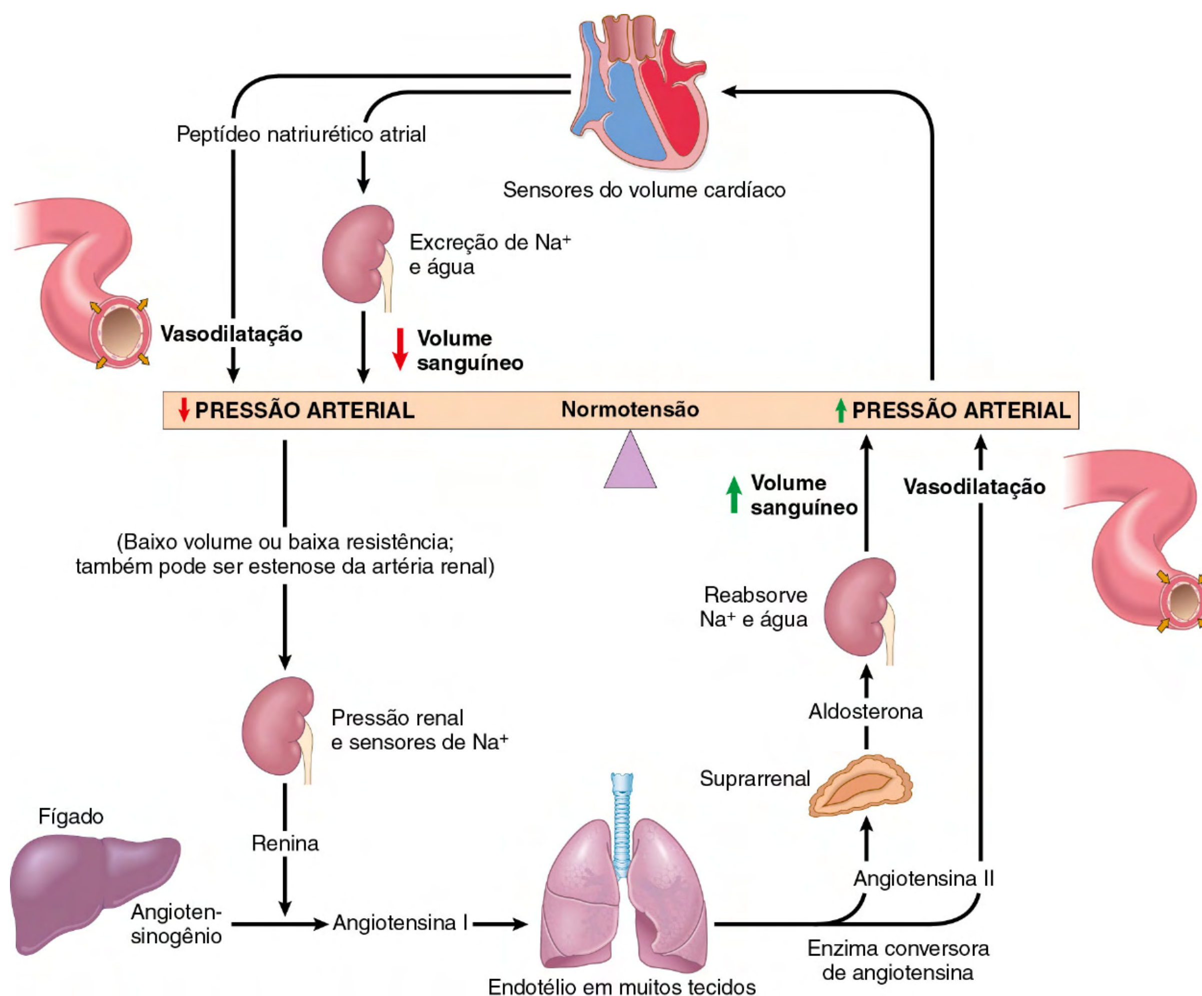


Figura 9-4 Inter-relacionamento de renina, angiotensina, aldosterona e peptídeo natriurético atrial na regulação da pressão arterial (ver o texto).

DOENÇA HIPERTENSIVA VASCULAR

A hipertensão é um dos grandes problemas de saúde no mundo desenvolvido. Embora, ocasionalmente, manifeste-se de forma aguda agressiva, a pressão arterial elevada é extremamente frequente e pode permanecer silenciosa durante anos. Essa condição é insidiosa e muitas vezes referida como hipertensão benigna, mas de fato está longe de ser inofensiva. Além de aumentar o risco de acidente vascular cerebral e doença coronariana aterosclerótica, a hipertensão arterial pode levar à hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca (*doença cardíaca hipertensiva*), dissecção aórtica, demência por multi-infarto e insuficiência renal. Apesar de as vias moleculares reguladoras da pressão arterial serem razoavelmente bem conhecidas, os mecanismos que levam à hipertensão na grande maioria das pessoas permanecem obscuros. A teoria aceita é que a “hipertensão essencial” resulta da combinação de polimorfismo genético (que individualmente poderia ser inconsequente) e fatores ambientais, que favorecem o aumento do volume sanguíneo e/ou resistência periférica.

Epidemiologia da Hipertensão

Como o peso e a estatura, a pressão arterial é uma variável distribuída continuamente e seus efeitos prejudiciais aumentam gradativamente à medida que a pressão se eleva; no entanto, não existe nenhum limiar rigidamente confiável para prever a ocorrência de efeitos nocivos. Todavia, a pressão diastólica mantida acima de 90 mmHg ou a sistólica superior a 140 mmHg associa-se ao maior risco de aterosclerose e elas são, portanto, utilizadas como pontos de corte no diagnóstico de hipertensão na prática clínica. Por esse critério, aproximadamente 25% dos indivíduos na população em geral são hipertensos. No entanto, sabe-se que esses valores de corte são um tanto arbitrários e, em pacientes com outros fatores de risco cardiovasculares (p. ex., diabetes), são aplicados limiares mais baixos. A prevalência dos efeitos patológicos ocasionados pela pressão arterial elevada é maior em pacientes com idade mais avançada e em afro-americanos. Sem tratamento adequado, cerca de 50% dos hipertensos morrem de doença cardíaca isquêmica (DCI) ou de insuficiência cardíaca congestiva, e um terço de acidente vascular cerebral. A diminuição drástica da pressão arterial reduz a incidência de sequelas clínicas (incluindo morte) de todas as formas de doença relacionada à hipertensão. Na verdade, a detecção e o tratamento da hipertensão assintomática constituem um dos poucos benefícios que a “medicina preventiva” pode oferecer.

Apenas pequena porcentagem (aproximadamente 5%) dos pacientes hipertensos apresenta elevação da pressão arterial brusca que, se não tratada, pode levar à morte dentro de um ou dois anos. Essa *hipertensão maligna* é geralmente grave (p. ex.,

pressão sistólica acima de 200 mmHg ou pressão diastólica superior a 120 mmHg) e associada a insuficiência renal e hemorragia da retina, com ou sem papiledema. Ela pode surgir espontaneamente, mas evolui de uma hipertensão benigna preexistente.

PATOGENIA

A Tabela 9-2 relaciona as maiores causas de hipertensão, no entanto, **a maioria dos casos (95%) é idiopática (hipertensão essencial)**. Essa forma é compatível com vida longa, a menos que sobrevenham complicações de um infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou outra complicação severa. A maioria dos casos restantes (**hipertensão secundária**) é decorrente de doença renal primária, estreitamento da artéria renal (**hipertensão renovascular**) ou distúrbios suprarrenais. Distúrbios genéticos raros de um único gene podem causar hipertensão (e hipotensão) por afetarem a reabsorção renal de sódio. Esses distúrbios incluem:

- **Defeitos genéticos na enzima envolvida no metabolismo do aldosterona** (p. ex., síntese de aldosterona, 11β-hidroxilase, 17α-hidroxilase) favorecem o aumento da secreção de aldosterona, o aumento da reabsorção de água e de sal, e a expansão do plasma sanguíneo.
- **Mutações proteicas que afetam a reabsorção de sódio** (como a síndrome de Liddle, que é causada por mutações na ENaC, ocasiona a elevação da reabsorção tubular distal do sódio induzida pela aldosterona).

Mecanismos da Hipertensão Essencial

Embora os estímulos desencadeadores sejam desconhecidos, acredita-se que alterações no controle renal de sódio e elevação da resistência vascular contribuam para a hipertensão essencial.

- A **redução da excreção renal de sódio** nos casos de pressão arterial normal provavelmente é a principal característica patogênica; de fato, é o fator etiológico mais comum para as formas de hipertensão arterial. Por outro lado, a diminuição da excreção de sódio eleva o volume de líquido e o débito cardíaco, contribuindo para a elevação da pressão arterial (Fig. 9-3). Com a elevação da pressão arterial novamente, os rins excretam sódio adicional. Dessa forma, um novo estado de excreção constante de sódio é alcançado, no entanto, em virtude da alta pressão arterial.
- **O aumento da resistência vascular pode originar vasoconstrição ou lesões estruturais na parede dos vasos.** Estes não são necessariamente fatores independentes, como a vasoconstrição crônica, que pode resultar no espessamento permanente da parede dos vasos afetados.
- **Fatores genéticos** desempenham um importante papel na determinação da pressão arterial, conforme demonstrado pelo agrupamento familiar e pelos estudos de hipertensão de gêmeos monozigóticos e dizigóticos. A hipertensão tem sido associada a polimorfismos angiotensinogênios específicos e aos vários receptores da angiotensina II; polimorfismos no sistema renina-angiotensina também podem contribuir para o conhecimento das diferenças raciais relacionadas à regulação da pressão arterial. Genes de suscetibilidade para hipertensão essencial na população ainda são desconhecidos, entretanto, provavelmente incluem os controladores do equilíbrio renal de sódio, hipertensores e o crescimento das células musculares lisas.
- **Fatores ambientais,** como estresse, obesidade, tabagismo, falta de atividade física e alto consumo de sal modificam o impacto dos determinantes genéticos. A evidência da relação entre a ingestão de sódio pela alimentação e a prevalência da hipertensão em diferentes grupos de indivíduos é particularmente forte.

Tabela 9-2 Tipos e Causas de Hipertensão (Sistólica e Diastólica)

Hipertensão Essencial
Responsável por 90-95% dos casos
Hipertensão Secundária
Renal
Glomerulonefrite aguda
Doença renal crônica
Doença policística
Estenose da artéria renal
Vasculite renal
Tumores produtores de renina
Endócrina
Hiperfunção adrenocortical (síndrome de Cushing, aldosteronismo primário, hiperplasia congênita da suprarrenal, ingestão de alcaçuz)
Hormônios exógenos (glicocorticoides, estrogênio [incluindo o induzido pela gravidez e por contraceptivos orais], simpatomiméticos, alimentos contendo tiramina e inibidores da monoamina oxidase)
Feocromocitoma
Acromegalia
Hipotireoidismo (mixedema)
Hipertireoidismo (tireotoxicose)
Induzida pela gravidez (pré-eclâmpsia)
Cardiovascular
Contração da aorta
Poliarterite nodosa
Aumento do volume intravascular
Aumento do débito cardíaco
Rigidez da aorta
Neurológica
Psicogênica
Aumento da pressão intracraniana
Apneia do sono
Estresse agudo, incluindo cirurgia

MORFOLOGIA

A hipertensão não apenas acelera a aterogênese, mas também provoca alterações degenerativas nas paredes das artérias de médio e grande calibre, o que pode ocasionar dissecção da aorta e hemorragia cerebrovascular. A hipertensão se associa a duas formas de doenças de pequenos vasos: arteriolosclerose hialina e arteriolosclerose hiperplásica (Fig. 9-5).

A **arteriolosclerose hialina** está associada à hipertensão benigna. Esta é caracterizada por apresentar espessamento

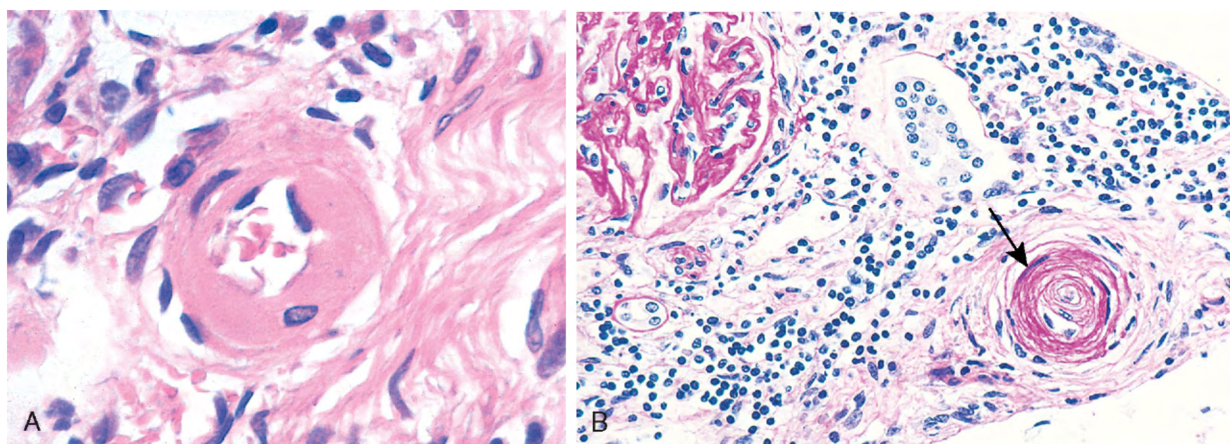


Figura 9-5 Doença vascular hipertensiva. **A,** Arteriolosclerose hialina. A parede arteriolar fica espessada devido ao aumento de deposição de material proteico amorfo (hialinizado) e com acentuado estreitamento luminal. **B,** Arteriolosclerose hiperplásica (em casca de cebola) (*seta*) causando obliteração luminal (coloração pelo ácido periódico de Schiff).
(Cortesia de Helmut Rennke, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

hialino homogêneo da parede arteriolar, com perda de detalhes estruturais subjacentes e estreitamento luminal associado (Fig. 9-5, A). Essas alterações originam-se do extravasamento dos componentes do plasma através das células endoteliais lesadas e do aumento da produção de MEC pelas células musculares lisas em resposta ao estresse hemodinâmico crônico. Nos rins, o estreitamento arteriolar causado pela arteriosclerose hialina causa comprometimento difuso da irrigação renal e **nefrosclerose** (cicatrizes glomerulares). Apesar de os vasos de pacientes idosos (normotensos ou hipertensos) mostrarem as mesmas alterações hialinas da arterioloesclerose, esta é mais grave e generalizada em pacientes com hipertensão arterial sistêmica. As mesmas lesões também são comuns na microangiopatia diabética; nesse caso, a etiologia subjacente é a disfunção de células endoteliais induzidas pela hiperglicemia.

A **arteriolosclerose hiperplásica** é mais comum na hipertensão grave. Os vasos exibem "lesões em casca de cebola", representadas por espessamentos laminares e concêntricos nas paredes arteriais, e estreitamento luminal (Fig. 9-5, B). As laminações consistem em células musculares lisas com membranas basais espessadas e reduplicadas. Na hipertensão maligna, essas alterações são acompanhadas por depósito fibrinoide e necrose na parede dos vasos (**arteriolite necrosante**), que são particularmente proeminentes nos rins.

RESUMO

Hipertensão

- A hipertensão é a desordem mais comum, afetando 25% da população, sendo o maior fator de risco para aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal.
- A hipertensão essencial é um transtorno complexo e multifatorial que representa 95% dos casos, sendo afetada por fatores ambientais e polimorfismos genéticos que podem influenciar a reabsorção de sódio, as vias da aldosterona e o sistema renina-angiotensina.
- A hipertensão é ocasionalmente causada por desordem de um único gene ou secundária a outras doenças, como dos rins, glândulas suprarrenais ou outros órgãos endócrinos.

RESPOSTA DA PAREDE DOS VASOS ÀS LESÕES

A lesão da parede dos vasos que afeta especialmente as células endoteliais é um processo fundamental para a grande maioria das desordens vasculares. Estímulos bioquímicos, imunológicos e hemodinâmicos são os fatores prejudiciais às células do endotélio. Como componentes celulares principais da parede dos vasos sanguíneos, as células endoteliais e as musculares lisas desempenham um papel central na patologia vascular. A integridade funcional dessas células é um fenômeno crítico para a resposta vascular a diversos estímulos, podendo essa resposta ser adaptativa ou evoluir para lesão celular. Dessa forma, lesão ou disjunção do endotélio (discussão anterior) contribui para uma série de processos patológicos, incluindo trombose, aterosclerose e lesões vasculares hipertensivas. A proliferação das células musculares lisas e a síntese da matriz podem auxiliar no reparo dos danos causados na parede dos vasos, mas também evoluir para a oclusão luminal.

Espessamento da Íntima: Resposta Estereotipada à Lesão Vascular

A *lesão vascular* com perda ou disfunção das células endoteliais *estimula a proliferação das células musculares lisas associadas à síntese de matriz*. A cicatrização dos vasos lesados ocorre devido à migração das células musculares lisas ou de seus precursores dentro da íntima. Nessa camada, há proliferação dessas células e síntese de MEC, exatamente do mesmo modo que os fibroblastos preenchem uma ferida (Fig. 9-6), formando uma neoíntima que tipicamente é coberta por uma camada intacta de células endoteliais. A formação da neoíntima é uma resposta a qualquer dano ou disjunção vascular, incluindo infecção, inflamação, lesão imunológica, trauma físico (p. ex., cateter-balão ou hipertensão) ou exposição a substâncias tóxicas (p. ex., oxidação dos lipídios ou tabagismo). *Desse modo, o espessamento da íntima é a resposta estereotipada da parede do vaso a qualquer agressão*.

Deve-se enfatizar que o fenótipo das células musculares lisas da neoíntima é distinto das mesmas células localizadas na média, já que as primeiras não se contraem como as células musculares lisas da média, mas possuem capacidade para se

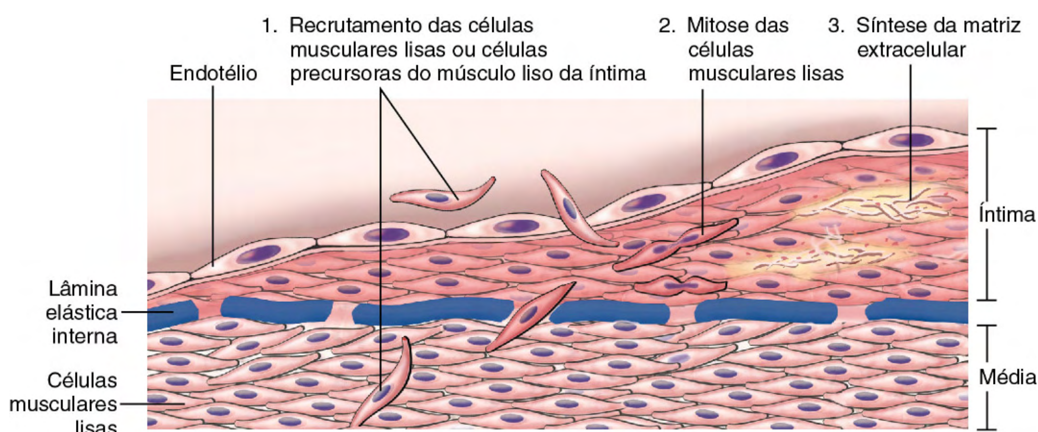


Figura 9-6 Resposta estereotipada à lesão vascular. Esquema do espessamento da íntima enfatizando a migração e a proliferação de células musculares lisas associadas à síntese de matriz extracelular. As células musculares lisas da íntima podem originar-se da média subjacente ou ser recrutadas de precursores circulantes; essas células são mostradas em cor diferente a partir das células musculares lisas da média para enfatizar seu fenótipo distinto.

dividir e sintetizar matriz extracelular, consideralvemente maior do que as da camada média. Embora se pensasse que as células da neoíntima se originam a partir da desdiferenciação das musculares lisas da média, atualmente há mais evidências de que pelo menos um subconjunto é derivado das células precursoras circulantes. As atividades migratórias, proliferativas e sintéticas das células musculares lisas são reguladas por fatores de crescimento e citocinas produzidas por plaquetas, endotélio, macrófagos, bem como por ativação dos fatores da coagulação e do complemento.

Com a restauração e/ou normalização da camada endotelial, as células musculares lisas da íntima podem retornar a um estado não proliferativo, mas não antes de a resposta cicatricial causar espessamento irreversível da íntima. Com agressões persistentes e recorrentes, o espessamento excessivo pode causar estenose de pequenos e médios vasos sanguíneos (p. ex., como na aterosclerose, discutida posteriormente). Como observação final, é importante reconhecer que o espessamento da íntima faz parte do processo de envelhecimento fisiológico. Alterações da íntima relacionadas à idade tipicamente não trazem consequências, em parte, porque a remodelação compensatória exterior dos vasos resulta em pequenas modificações no diâmetro luminal.

ARTERIOSCLEROSE

Arteriosclerose significa, literalmente, "endurecimento das artérias"; esse é um termo genérico que reflete espessamento e perda da elasticidade da parede arterial. Há três padrões distintos, cada um com diferentes consequências clínicas e patológicas:

- *Arterioloesclerose* afeta pequenas artérias e arteríolas e pode causar lesão isquêmica distal. Duas variantes da arterioloesclerose, hialina e hiperplásica, foram descritas anteriormente relacionadas à hipertensão arterial.
- A *esclerose medial de Mönckeberg* caracteriza-se por depósitos calcificados em artérias musculares, tipicamente em pessoas acima de 50 anos. As lesões não invadem a luz dos vasos e, geralmente, não apresentam manifestação clínica significativa.
- A *ateroesclerose*, do radical das palavras gregas para "papa" e "endurecimento", é o padrão mais frequente e clinicamente mais importante, e será discutido na próxima seção.

ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é caracterizada por lesões na íntima chamadas *ateromas* (ou *placas ateromatosas* ou *ateroscleróticas)*. As placas ateromatosas são lesões elevadas compostas por centro mole e grumoso de lipídios (principalmente colesterol e ésteres de colesterol, com restos necróticos), recobertas por uma cápsula fibrosa (Fig. 9-7). As placas ateroscleróticas podem obstruir mecanicamente o lúmen vascular e se romper, evoluindo para trombose catastrófica dos vasos. Essas também enfraquecem a média subjacente e levam à formação de aneurisma. No mundo ocidental, as taxas de morbidade e mortalidade para a aterosclerose são superiores a qualquer outro transtorno, e cerca da metade de todas as mortes é atribuível a essa patologia. Como a doença das artérias coronarianas é uma importante manifestação da aterosclerose, dados epidemiológicos relacionados com a mortalidade tipicamente refletem nas mortes causadas por doença isquêmica do coração (DIC) (Capítulo 10); de fato, o infarto do miocárdio é responsável por quase um quarto de todos os óbitos dos Estados Unidos.

Epidemiologia da Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença praticamente onipresente entre as nações mais desenvolvidas, sendo menos prevalente nas Américas Central e do Sul, África e partes da Ásia. A taxa de mortalidade para a DIC nos Estados Unidos está entre as mais altas do mundo, aproximadamente cinco vezes superior à do Japão. Todavia, a DIC está aumentando no Japão; atualmente, é a segunda principal causa de morte no país. Além disso, emigrantes japoneses que vão para os Estados Unidos e adotam o estilo de vida americano e seus costumes alimentares adquirem o mesmo risco para a aterosclerose que a população nativa, enfatizando a importância do papel etiológico dos fatores ambientais.

A prevalência e a severidade da aterosclerose e da DIC foram correlacionadas com numerosos fatores de risco em diversas análises prospectivas (p. ex., Framingham Heart Study), alguns fatores constitucionais (e, portanto, menos controláveis) e outros adquiridos ou relacionados a comportamentos modificáveis (Tabela 9-3). *Esses fatores de risco têm efeitos multiplicativos significativos.* Dessa forma, a presença de dois fatores de risco aumenta a chance de infarto do miocárdio em quatro vezes, e

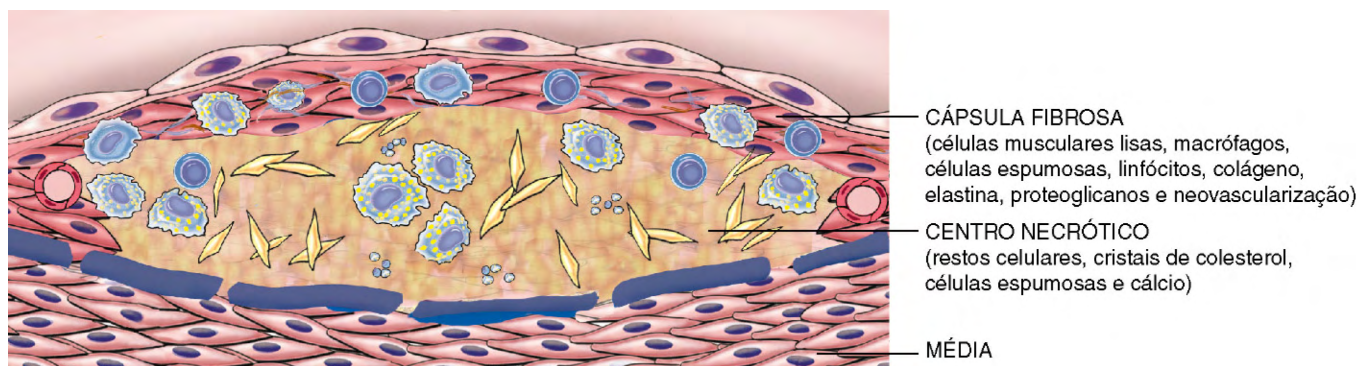


Figura 9-7 Estrutura básica da placa ateromatosa.

de três (p. ex., hiperlipidemia, hipertensão e tabagismo), a taxa aumenta em sete vezes (Fig. 9-8).

Fatores de Risco Constitucionais

- *Genéticos.* Os antecedentes familiares são o principal fator de risco independente para aterosclerose. Determinados distúrbios mendelianos são fortemente associados à aterosclerose (p. ex., hipercolesterolemia familial) (Capítulo 6), mas esses representam apenas uma pequena porcentagem dos casos. O maior risco associado aos antecedentes familiares está relacionado com as características poligênicas, altamente vinculadas à aterosclerose, como hipertensão e diabetes, bem como outros polimorfismos genéticos.
- *Idade.* As lesões da aterosclerose geralmente permanecem clinicamente silenciosas até que o indivíduo alcance a meia-idade ou mais tarde. Logo, a incidência de infarto do miocárdio aumenta cinco vezes entre as idades de 40-60 anos. A taxa de mortalidade para a DIC se eleva sucessivamente a cada década.
- *Gênero.* Ao se igualar aos outros fatores de risco, as mulheres no período de pré-menopausa são relativamente protegidas contra a aterosclerose (e suas consequências) quando comparadas a homens de mesma faixa etária. Desse modo, o infarto do miocárdio e outras complicações da aterosclerose são incomuns em mulheres em pré-menopausa na ausência de outros fatores predisponentes como diabetes, hiperlipidemia ou hipertensão severa. Após a menopausa, contudo, a incidência de doenças relacionadas à aterosclerose aumenta e, com o avanço da idade, o risco do infarto é maior do que em homens. Embora o efeito protetor do estrógeno tenha sido proposto para explicar as diferenças sexuais, estudos clínicos falharam em demonstrar qualquer benefício da terapia hormonal para a prevenção da doença vascular. Na verdade, a reposição hormonal do estrógeno pós-menopausa parece *aumentar* o risco de doença cardiovascular. Além da aterosclerose, o gênero também afeta alguns fatores que podem influenciar as consequências da DCI, como hemostasia, cura do infarto do miocárdio e remodelação do miocárdio.

Tabela 9-3 Principais Fatores de Risco para Aterosclerose

Não Modificáveis (Constitucionais)
Anormalidades genéticas
Antecedentes familiares
Aumento da idade
Sexo masculino
Modificáveis
Hiperlipidemia
Hipertensão
Tabagismo
Diabetes
Inflamação

Principais Fatores de Risco Modificáveis

- *Hiperlipidemia* — e, mais especificamente, *hipercolesterolemia* — é o fator de risco essencial para o desenvolvimento da aterosclerose e é suficiente para induzir lesões na ausência de outros fatores de risco. O principal componente do colesterol associado ao aumento do risco é o colesterol com lipoproteína de baixa densidade (LDL) ("mau colesterol"); a LDL é a forma de colesterol distribuída nos tecidos periféricos. Contrariamente, a lipoproteína de alta densidade (HDL) ("bom colesterol") mobiliza as placas de colesterol em desenvolvimento e transporta ao fígado para a excreção biliar. Consequentemente, os maiores níveis de HDL estão correlacionados com menores riscos de aterosclerose.

  O conhecimento de tais relacionamentos estimulou o desenvolvimento de abordagens dietéticas e farmacológicas que reduzem o colesterol sérico total ou LDL e/ou levantam a HDL sérica, conforme a seguir:
  - O alto consumo de colesterol e gorduras saturadas na dieta (presentes na gema do ovo, gordura animal e manteiga, por exemplo) eleva os níveis plasmáticos de colesterol. Inversamente, a dieta com baixo teor de colesterol e/ou com proporções mais elevadas de gorduras poli-insaturadas reduzem os níveis plasmáticos de colesterol.
  - Os ácidos graxos ômega-3 (abundantes em óleos de peixe) são benéficos, enquanto as gorduras insaturadas (trans) produzidas por hidrogenação artificial de óleos poli-insaturados (utilizados em produtos de panificação e na margarina) afetam adversamente os perfis de colesterol.
  - O exercício e o consumo moderado de etanol elevam os níveis de HDL, ao passo que a obesidade e o tabagismo os reduzem.
  - As *estatinas* são uma classe de medicamentos largamente utilizados que reduzem os níveis de colesterol circulantes

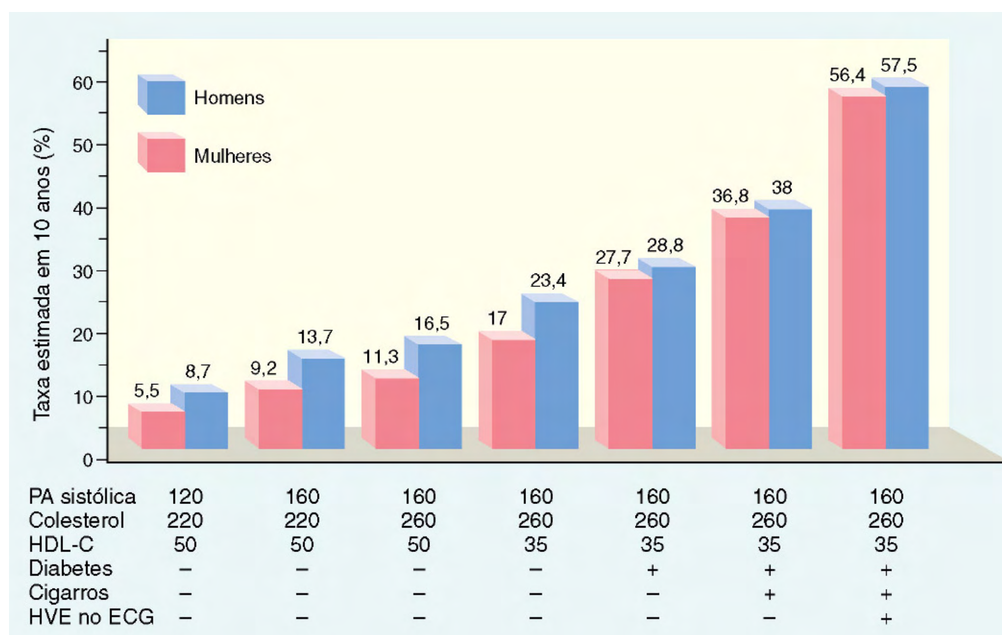


Figura 9-8 Estimativa do risco em 10 anos de doenças das artérias coronarianas em homens e mulheres de 55 anos de idade em função dos fatores de risco estabelecidos — hiperlipidemia, hipertensão, tabagismo e diabetes. BP, pressão arterial; ECG, eletrocardiograma; HDL-C, colesterol com lipoproteína de alta densidade; HV, hipertrofia ventricular esquerda.

(Dados de O'Donnel CJ, Kannel WB; Cardiovascular risks of hypertension: lessons from observational studies. J Hypertension 16 [Suppl 6]:3,1998.)

por inibirem a hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima limitante da biossíntese hepática do colesterol.

- A *hipertensão* (discutida anteriormente) é outro fator de risco importante para o desenvolvimento da aterosclerose. Por si mesma, a hipertensão aumenta em aproximadamente 60% o risco de DCI (Fig. 9-8). A hipertensão também é a principal causa de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), que contribui para a isquemia do miocárdio (Fig. 9-8).
- O *tabagismo* é um fator de risco bem estabelecido em homens, e provavelmente contribui para o aumento da incidência e severidade da aterosclerose em mulheres. O tabagismo prolongado (anos) de um maço ou mais de cigarro por dia duplica a taxa de mortalidade relacionada com a DIC, enquanto a interrupção do hábito reduz o seu risco.
- O *diabetes melito* está associado à elevação dos níveis circulantes de colesterol e aumenta significativamente o risco da aterosclerose. Permanecendo outros fatores constantes, a incidência do infarto do miocárdio é duas vezes maior em pacientes diabéticos do que em não portadores da doença. Adicionalmente, essa patologia está relacionada com o risco elevado de acidente vascular cerebral e com o aumento de 100 vezes na chance de os membros inferiores sofrerem gangrena induzida por aterosclerose.

Fatores de Risco Adicionais

Aproximadamente 20% dos eventos vasculares ocorrem na ausência de fatores de risco identificáveis. Por exemplo, em mulheres previamente saudáveis, mais de 75% dos eventos cardiovasculares ocorrem naquelas com níveis de LDL inferiores a 160 mg/dl (um valor de corte considerado de baixo risco). Outros fatores de risco que contribuem são descritos a seguir:

- *Inflamação.* As células inflamatórias estão presentes em todas as etapas da formação da placa de ateroma e são intimamente relacionadas com a progressão e a ruptura da placa (discussão adiante). Com o melhor reconhecimento da participação da inflamação nesse processo, a avaliação da inflamação sistêmica tornou-se importante na estratificação do risco global. Embora vários marcadores da inflamação sistêmica se correlacionem com o risco de DCI, a *proteína C reativa* (PCR) emergiu como um dos mais simples e mais sensíveis.
- *Níveis de PCR*. A PCR é um membro da família da *pentraxina*, sintetizada na fase aguda, principalmente pelo fígado, em resposta a uma variedade de citocinas inflamatórias. Localmente, a PCR é secretada por células dentro das placas ateroscleróticas, podendo ativar as células endoteliais, aumentando a sua adesividade e induzindo um estado protrombótico. Sua importância clínica está no seu valor como biomarcador circulante: *os níveis de PCR predizem forte e independentemente o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial oclusiva periférica, morte cardíaca súbita, mesmo entre indivíduos aparentemente saudáveis* (Fig. 9-9). Embora não haja evidências diretas de que a diminuição da PCR diminui o risco de doença cardiovascular, é importante notar que a PCR é reduzida pelo abandono do tabagismo, perda de peso e exercício físico. Ademais, as estatinas reduzem os níveis de PCR independentemente dos seus efeitos redutores sobre a LDL-colesterol, sugerindo a ação anti-inflamatória desse agente.
- *Hiper-homocisteinemia*. Níveis séricos de homocisteína foram correlacionados com aterosclerose coronariana, doença vascular periférica, acidente vascular cerebral e trombose venosa. A *homocistinúria* causada por erros inatos raros do metabolismo eleva a circulação de homocisteína (superior a 100 μmol/L) e está associada ao aparecimento precoce de doença vascular. Os níveis elevados de homocisteína podem ser causados pelo baixo consumo de folato e vitamina B_{12}, no entanto, a ingestão suplementar dessas vitaminas não afeta a incidência de doença cardiovascular.

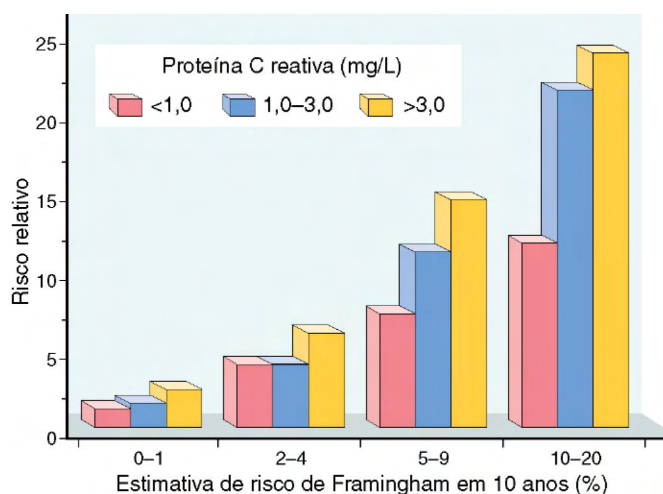


Figura 9-9 Valor prognóstico da proteína C reativa (PCR) na doença arterial coronariana. O risco relativo (eixo y) reflete o risco do evento cardiovascular (p. ex., infarto do miocárdio). O eixo x mostra o risco em 10 anos de um evento cardiovascular derivado dos fatores de risco tradicionais no estudo de Framingham. Em cada grupo de risco, os níveis de PCR estão estratificados nos pacientes.

(Dados de Ricker PM et al.: Comparison of C-reative protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Eng Med 347:1557, 2002.)

- *Síndrome metabólica.* A síndrome metabólica está associada à obesidade central (Capítulo 7), entidade clínica caracterizada por resistência à insulina, à hipertensão, à dislipidemia (LDL elevada e HDL reduzida), à hipercoagulabilidade, e ao estado inflamatório, que pode ser desencadeada por liberação de citocinas dos adipócitos. A dislipidemia, a hiperglicemia e a hipertensão são fatores de risco para doenças cardíacas; por outro lado, a hipercoagulabilidade sistêmica e o estado pró-inflamatório podem contribuir para a disfunção endotelial e/ou trombose.
- *Níveis de lipoproteína (a)*. A lipoproteína (a) é uma partícula semelhante à LDL que contém apolipoproteína B-100 ligada à apolipoproteína A. Os níveis de lipoproteína (a) estão correlacionados com o risco de doenças coronarianas e cerebrovasculares, independentemente dos níveis de colesterol total ou LDL.
- *Os níveis elevados de pró-coagulantes* são potentes preditores de risco para os principais eventos cardiovasculares. A ativação excessiva da trombina, a qual inicia o processo inflamatório através da clivagem dos receptores ativados por protease (PARs) em leucócitos, endotélio e outras células, pode ser particularmente aterogênica.
- *Outros fatores* associados à dificuldade de quantificar os riscos incluem a falta de exercício físico e o estilo de vida estressante e competitivo ("personalidade tipo A").

PATOGENIA

Historicamente, houve duas teorias dominantes relacionadas com a aterogênese; uma enfatiza a proliferação celular da íntima em resposta à injúria endotelial e a outra a formação e organização repetida dos trombos. No entanto, a visão contemporânea da aterogênese adota elementos de ambas as teorias e também integra os fatores de risco discutidos previamente. Denominada **hipótese da resposta à lesão**, o modelo considera a **aterosclerose como uma resposta inflamatória crônica da parede arterial à lesão endotelial. A progressão da lesão envolve a interação de lipoproteínas modificadas, macrófagos, macrófagos derivados de monócitos, linfócitos T e constituintes celulares** da parede arterial (Fig. 9-10). De acordo com esse modelo, a aterosclerose é produzida pelos seguintes eventos patogênicos:

- **Lesão endotelial** — e consequente disfunção endotelial causando aumento da permeabilidade, adesão leucocitária e trombose
- **Acúmulo de lipoproteínas** (principalmente LDL oxidada e cristais de colesterol na parede dos vasos)
- **Adesão plaquetária**
- **Adesão de monócitos ao endotélio,** migração para a íntima e diferenciação em **macrófagos** e **células espumosas**
- **Acúmulo de lipídios** no interior dos macrófagos, com liberação de citocinas inflamatórias
- **Recrutamento de células musculares lisas devido aos fatores liberados** pela ativação de plaquetas, macrófagos e células da parede vascular
- **Proliferação de células musculares lisas e produção de MEC**

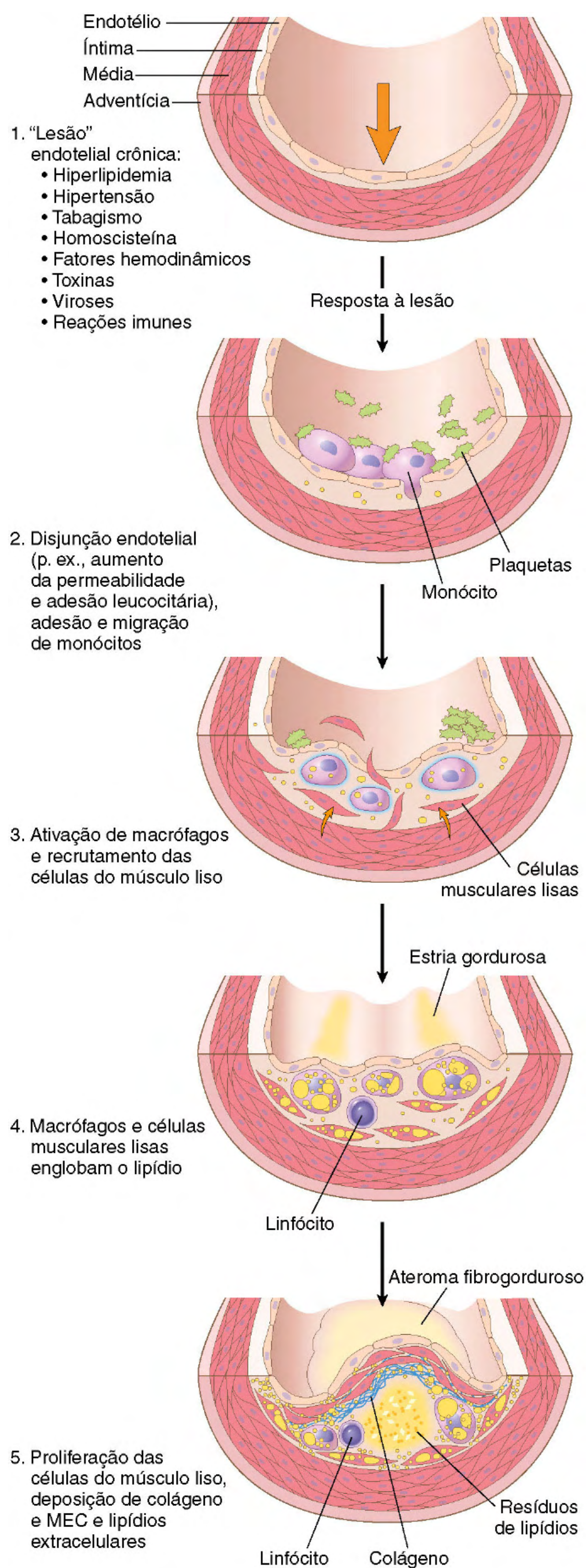
Alguns detalhes dessas etapas serão apresentados a seguir.

Lesão Endotelial. A lesão de células endoteliais é o pilar da hipótese da resposta à lesão. A perda endotelial decorrente de qualquer tipo de lesão — induzida experimentalmente por desnudamento mecânico, forças hemodinâmicas, deposição de imunocomplexos, irradiação ou produtos químicos — promove o espessamento da íntima; na presença de dietas ricas em lipídios, resulta na formação de ateromas típicos. No entanto, **as lesões ateroscleróticas iniciais na espécie humana começam em locais intactos, mas com disjunção endotelial**. A disjunção das células endoteliais apresenta aumento da permeabilidade e da adesão plaquetária, e alteração na expressão genética, sendo todos esses fatores contribuintes para o desenvolvimento da aterosclerose.

Acredita-se que estímulos desencadeadores das lesões ateromatosas iniciais incluam hipertensão, hiperlipidemia, toxinas da fumaça do cigarro, homocisteínas e até mesmo agentes infecciosos. As citocinas inflamatórias (p. ex., fator de necrose tumoral [TNF]) também podem estimular a expressão gênica dos padrões proaterogênicos nas células endoteliais. Entretanto, as duas causas mais importantes de disjunção endotelial são os distúrbios hemodinâmicos e a hipercolesterolemia.

Desequilíbrio Hemodinâmico. A importância dos fatores hemodinâmicos na aterogênese é ilustrada pela observação de que as placas tendem a ocorrer nos óstios de saída dos vasos, nos pontos de ramificações e ao longo da parede posterior da aorta abdominal, onde há fluxo sanguíneo turbulento. Estudos *in vitro* demonstraram, ainda, que o fluxo laminar não turbulento resulta na indução de genes endoteliais que produzem fatores protetores contra a aterosclerose. Tais genes "ateroprotetores" poderiam explicar a localização não aleatória das lesões inicias da aterosclerose.

Lipídios. Os lipídios são tipicamente transportados na corrente sanguínea ligados a apoproteínas específicas (formando complexos de lipoproteína). As **dislipoproteinemias** podem se originar de mutações genéticas que codificam as apoproteínas ou os receptores de lipoproteínas, ou outras doenças que provocam danos no metabolismo lipídico, por exemplo,



síndrome nefrótica, alcoolismo, hipotireoidismo ou diabetes melito. As anormalidades das lipoproteínas são comuns na população em geral (presentes em muitos sobreviventes de infarto do miocárdio) e incluem: (1) aumento dos níveis de colesterol LDL, (2) diminuição dos níveis de colesterol HDL e (3) elevação dos níveis de lipoproteína (a).

Diversas linhas de evidência sugerem o papel da hipercolesterolemia na aterogênese:

- Os lipídios dominantes nas placas ateromatosas são colesterol e ésteres de colesterol.
- Defeitos genéticos na absorção e no metabolismo da lipoproteína que causam hiperlipoproteinemia estão relacionados com aterosclerose acelerada. Desse modo, a hipercolesterolemia familiar homozigótica, causada por defeitos nos receptores de LDL e na absorção de LDL hepática inadequada, pode evoluir para o infarto do miocárdio aos 20 anos de idade.
- Outros distúrbios genéticos e adquiridos (p. ex., diabetes melito, hipotireoidismo) causadores de hipercolesterolemia favorecem a aterosclerose prematura.
- Estudos epidemiológicos, como o famoso estudo de Framingham, demonstrou correlação significativa entre a gravidade da aterosclerose e os níveis de colesterol plasmático total ou de LDL.
- A redução do colesterol sérico pela dieta ou medicamentos retarda a taxa de progressão da aterosclerose, provoca regressão de algumas placas ateromatosas e reduz o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares.

Os mecanismos pelos quais a dislipidemia contribui para a aterogênese incluem:

- Hiperlipidemia crônica, em especial hipercolesterolemia, que pode comprometer diretamente a função endotelial por provocar aumento da produção local de radicais livres derivados do oxigênio, dentre outras funções; esses produtos aceleram a redução do óxido nítrico, diminuindo a sua atividade vasodilatadora.
- Com a hiperlipidemia crônica, as lipoproteínas acumulam-se dentro da íntima, local onde supostamente produzem dois derivados patogênicos: **LDL oxidada e cristais de colesterol**. A LDL é oxidada através da ação de radicais livres de oxigênio produzidos localmente por macrófagos e células endoteliais, e ingeridos pelos macrófagos através do **receptor depurador**, resultando na formação de **células espumosas**. Ademais, a LDL oxidada estimula a secreção de fatores de crescimento local, citocinas e quimiocinas, aumentando o recrutamento de monócitos, e também possui ação citotóxica para as células endoteliais e musculares lisas. Recentemente, tem-se mostrado que diminutos cristais de colesterol extracelulares encontrados em lesões ateroscleróticas iniciais funcionam como sinais de "perigo", já que ativam células imunes inatas, como monócitos e macrófagos.

Inflamação. A inflamação contribui para iniciação, progressão e complicação das lesões ateroscleróticas. Os vasos em condições normais não se ligam às células inflamatórias. No

Figura 9-10 Resposta à lesão na aterogênese. **1,** Normal. **2,** Lesão endotelial com adesão de monócitos e plaquetas. **3,** Monócitos e migração das células musculares lisas para a íntima com ativação de macrófagos. **4,** Macrófago e células musculares lisas. **5,** Proliferação das células musculares lisas na íntima com produção de MEC formando placa bem desenvolvida.

estágio da aterogênese, no entanto, as células endoteliais disfuncionais expressam moléculas de adesão que promovem adesão leucocitária; a molécula de adesão de célula vascular I (VCAM-1), em particular, liga-se a monócitos e linfócitos T. Após a adesão no endotélio, os leucócitos migram para dentro da íntima sob a influência de quimiocinas produzidas localmente.

- Os monócitos diferenciam-se em macrófagos e englobam avidamente as lipoproteínas, inclusive a LDL oxidada e pequenos cristais de colesterol. Os cristais de colesterol parecem ser importantes estimuladores da inflamação através da ativação do inflamassoma e subsequente liberação de IL-1 (Capítulo 2). Macrófagos ativados também produzem espécies tóxicas de oxigênio que levam à oxidação da LDL e à síntese de fatores de crescimento que estimulam a atividade proliferativa das células musculares lisas.
- Os linfócitos T são recrutados para a íntima e interagem com macrófagos, contribuindo para o estado de inflamação crônica. Entretanto, não está claro se as células T respondem a antígenos específicos (p. ex., antígenos virais ou bacterianos, proteínas de choque térmico [adiante] ou constituintes da parede arterial e lipoproteínas modificadas) ou se são inespecificamente ativados pelo ambiente inflamatório local. Todavia, as células T ativadas em lesões crescentes na íntima produzem citocinas inflamatórias (p. ex., INF-α), que podem estimular macrófagos, células endoteliais e musculares lisas.
- Como consequência do quadro inflamatório crônico, os leucócitos ativados e a liberação de fatores de crescimento pelas células da parede vascular promovem a proliferação das células do músculo liso e a síntese de MEC.

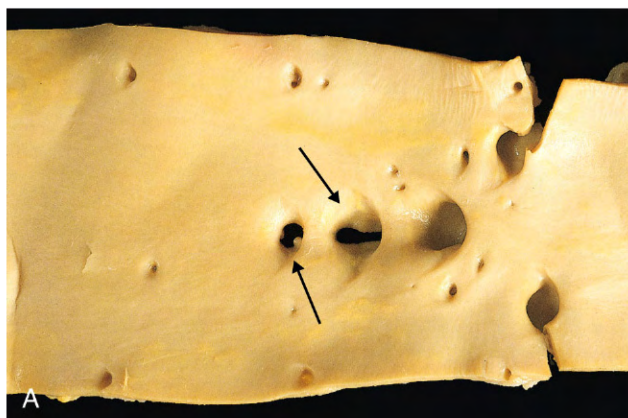
Infecção. Existem evidências de associação de infecções com aterosclerose. O herpesvírus, o citomegalovírus e a *Chlamydia pneumoniae* têm sido detectados em placas ateroscleróticas, e estudos soroepidemiológicos mostraram aumento dos títulos de anticorpos para *Chlamydia pneumoniae* em pacientes com aterosclerose mais intensa. As infecções por esses organismos, no entanto, são extremamente comuns (como a aterosclerose), tornando-se difícil tirar conclusões sobre a causalidade. É importante destacar que a aterosclerose pode ser induzida em camundongos livres de germes, indicando que a infecção não é um fator etiológico obrigatório para o desenvolvimento da doença.

Proliferação das Células do Músculo Liso e Síntese de Matriz. A proliferação de células do músculo liso da íntima e a deposição de MEC convertem a lesão inicial, ou seja, as **estrias gordurosas**, em ateroma maduro, contribuindo para o crescimento progressivo das lesões ateroscleróticas (Fig. 9-10). Células do músculo liso da íntima podem se originar da média ou de precursores circulantes; entretanto, independentemente de sua origem, possuem fenótipo proliferativo e sintético distinto daquelas subjacentes às células musculares lisas da média. Diversos fatores de crescimento estão envolvidos na proliferação de células musculares lisas e na síntese de MEC, incluindo fator de crescimento derivado de plaquetas (liberado por plaquetas localmente aderentes, macrófagos, células endoteliais e células musculares lisas), fator de crescimento fibroblástico e TGF-α. As células musculares lisas recrutadas sintetizam MEC (principalmente o colágeno), que estabilizam as placas ateroscleróticas. No entanto, células inflamatórias ativadas nos ateromas também podem causar apoptose das células musculares lisas da íntima e desintegrar a matriz, formando **placas instáveis** (a seguir).

MORFOLOGIA

Estrias Gordurosas. As estrias gordurosas surgem como múltiplas máculas amareladas e planas que coalescem em lesões maiores, com 1 cm ou mais de comprimento (Fig. 9-11). Elas são compostas por macrófagos espumosos repletos de lipídios, com discreta elevação, mas sem causar desequilíbrio significativo do fluxo sanguíneo. As estrias gordurosas podem surgir na aorta de crianças menores de um ano de idade e estão presentes em praticamente todas as crianças acima de 10 anos, independentemente dos fatores de risco genéticos, clínicos ou alimentares. A relação das estrias gordurosas com as placas ateroscleróticas é incerta; embora estas possam evoluir para placas, nem todas evoluem para esse processo. Todavia, é notável que as estrias gordurosas coronárias se formem durante a adolescência e são propensas a formar placas nos mesmos locais anatômicos em uma etapa posterior da vida.

Placas Ateroscleróticas. As principais características dessas lesões são espessamento da íntima e acúmulo de lipídios (Fig. 9-7). As placas ateromatosas são lesões elevadas,



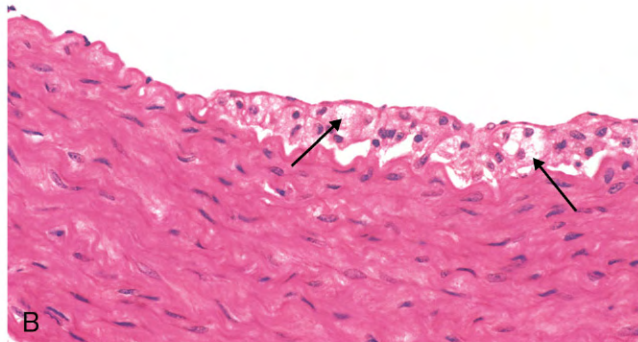


Figura 9-11 Estrias gordurosas. **A,** Aorta com estrias gordurosas (*setas*), principalmente próximas ao óstio de ramificação do vaso. **B,** Experimento de hipercolesterolemia em coelhos exibindo estrias gordurosas na íntima e células espumosas derivadas de macrófagos (*setas*).
(B, Cortesia de Myron I, Cybulsky, MD, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.)

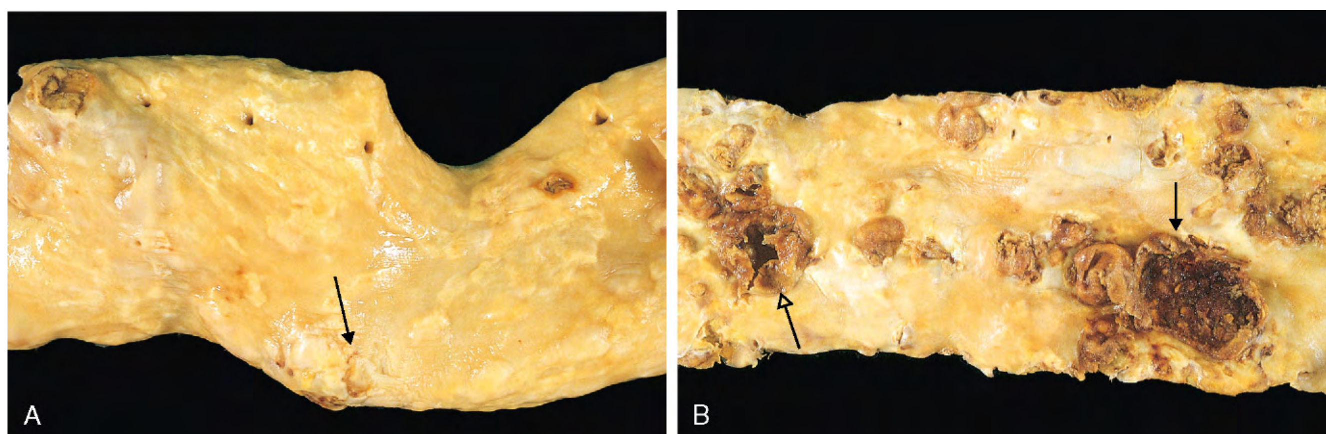


Figura 9-12 Lesões arterioscleróticas. **A.** Aorta com aterosclerose leve composta por placas fibrosas, representada por seta. **B,** Aorta com lesões graves e difusas, incluindo placa ulcerada (*seta aberta*) e trombo sobreposto (*seta fechada*).

branco-amareladas, com diâmetro variando de 0,3-1,5 cm, que podem coalescer e formar massas maiores. O trombo sobreposto sobre uma placa ulcerada apresenta coloração vermelho-acastanhada (Fig. 9-12).

As placas ateroscleróticas são irregulares, geralmente envolvem apenas uma parte de determinada parede arterial; no corte transversal, portanto, parecem ser "excêntricas" (Fig. 9-13, A). A localização das placas pode estar relacionada com a variabilidade hemodinâmica vascular. Desequilíbrios do fluxo local, como turbulência em pontos de ramificação, favorecem a formação de placas em determinadas partes da parede do vaso.

Em ordem decrescente, os vasos mais extensamente acometidos são a aorta abdominal infrarrenal, as artérias coronárias, poplíteas, carótidas internas e os vasos do círculo de Willis. Em um mesmo paciente, a aterosclerose é frequentemente mais grave na aorta abdominal do que na torácica. Vasos das extremidades superiores em geral são poupados, assim como as artérias mesentéricas e renais, exceto nos seus óstios. No entanto, em um caso individual, a intensidade da aterosclerose em uma artéria não prevê a sua intensidade em outra. Além disso, em qualquer vaso, as lesões, muitas vezes, podem coexistir em diferentes estágios.

As placas ateroscleróticas apresentam três componentes principais: (1) células, incluindo as células musculares lisas, macrófagos e células T; (2) matriz extracelular, incluindo colágeno, fibras elásticas, proteoglicanos; e (3) lipídios intra e extracelulares (Fig. 9-13, A e B). A proporção e a configuração de cada componente variam de lesão a lesão. Mais comumente, as placas possuem cápsula fibrosa superficial composta por células musculares lisas (CML) e colágeno relativamente denso. O local de interação da cápsula com a parede do vaso (o "ombro") é mais celularizado e contém macrófagos, células T e células musculares lisas. Profundamente à cápsula fibrosa, há um centro necrótico contendo lipídios (principalmente colesterol e ésteres de colesterol), restos necróticos, macrófagos repletos de lipídios (**células espumosas**) e células musculares lisas, fibrina, trombo com formação variável e outras proteínas do

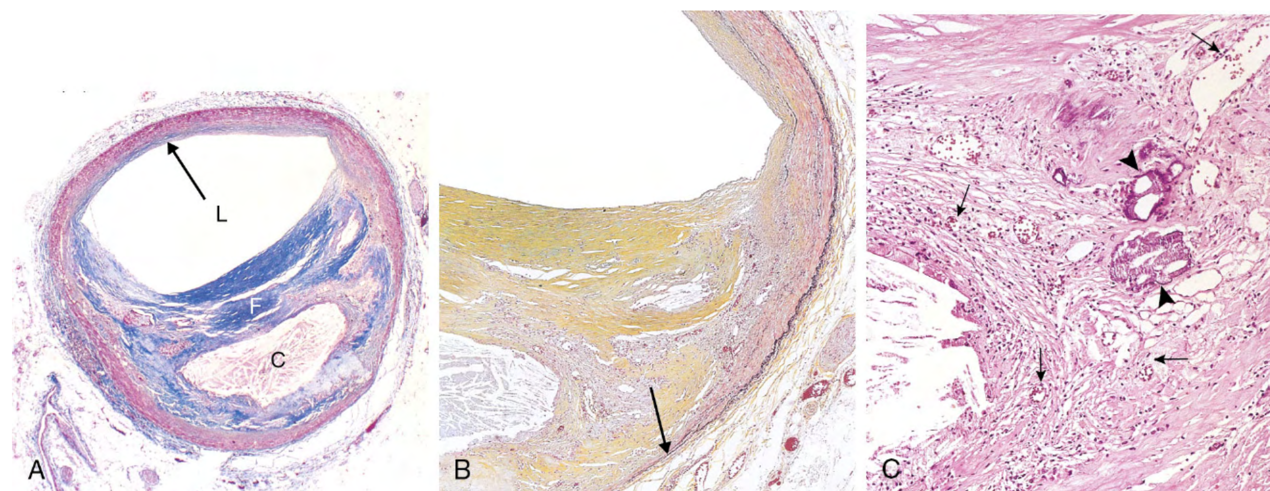


Figura 9-13 Placa aterosclerótica na artéria coronária. **A,** Arquitetura geral demonstrando cápsula fibrosa (F) e núcleo central necrótico (repleto de lipídio) (C); colágeno (*azul*) corado por tricrômio de Masson. O lúmen (L) é moderadamente reduzido por lesão excêntrica que afeta parte da parede do vaso e outra não (*seta*). **B,** Vista em moderado aumento da placa mostrada em **A**, corada para fibras de elastina (*preto*); membranas elásticas internas e externas são atenuadas, e a média da artéria está mais adelgaçada com a placa mais avançada. **C,** Maior aumento da junção da cápsula fibrosa e núcleo da placa, mostrando células inflamatórias dispersas, calcificação (*setas*) e neovascularização (*seta pequena*).

plasma. O colesterol extracelular, frequentemente, assume a forma de agregados cristalinos, que são removidos durante o processamento tecidual de rotina, sendo caracterizados como “fendas de colesterol”. A periferia das lesões apresenta **neovascularização** (proliferação de pequenos vasos sanguíneos) (Fig. 9-13, C). A profundidade da placa na média pode ser atenuada e exibir fibrose secundária à perda ou atrofia muscular lisa. Os ateromas típicos contêm lipídios em abundância, mas algumas placas são compostas quase exclusivamente por células musculares lisas e tecido conjuntivo fibroso.

As placas, em geral, continuam a mudar e aumentar de volume progressivamente através da degeneração e morte celular, síntese e degradação da MEC (remodelação), e organização de trombo. Acrescido a isso, os ateromas costumam sofrer calcificação (Fig. 9-10, C).

Consequências Clínicas da Doença Aterosclerótica

As grandes artérias elásticas (p. ex., aorta, carótida e artérias ilíacas) e as médias e grandes artérias musculares (p. ex., coronárias, artérias renais e poplíteas) são os vasos mais comumente afetados por aterosclerose. Consequentemente, é mais provável que a aterosclerose apresente sinais e sintomas relacionados com a isquemia no coração, cérebro, rins e membros inferiores. *Infarto do miocárdio (ataque cardíaco), acidente vascular cerebral (AVC), aneurismas da aorta e doença vascular periférica (gangrena das extremidades) são as principais consequências clínicas da aterosclerose.*

A história natural, as características morfológicas principais e os eventos patológicos mais importantes são esquematizados na Figura 9-14. Os resultados dos principais aspectos fisiopatológicos dependem do tamanho do vasos acometidos, do tamanho e estabilidade das placas e do grau de oclusão na parede dos vasos:

- A oclusão dos pequenos vasos pode comprometer a perfusão dos tecidos.
- A ruptura da placa aterosclerótica libera restos celulares, que podem evoluir para um quadro de trombose vascular aguda (muitas vezes catastrófico) ou de embolização distal (por destaque do trombo).
- A destruição da parede vascular subjacente pode levar à formação de aneurismas, com ruptura secundária e/ou trombose.

Estenose Aterosclerótica

Nos estágios iniciais, a remodelação da média tende a preservar o diâmetro luminal por aumentar a circunferência do vaso. Devido aos limites da remodelação, entretanto, a expansão do ateroma pode apresentar consequências sobre o fluxo sanguíneo. A *estenose crítica* é o ponto em que a oclusão limita significativamente o fluxo, e a demanda começa a exceder a oferta. Nas circulações da artéria coronariana (e em outras), isso ocorre em aproximadamente 70% da oclusão fixa. Em repouso, os pacientes afetados apresentam perfusão cardíaca adequada, mas, ao mínimo esforço, a demanda excede a oferta, e a dor no peito se desenvolve devido à isquemia cardíaca (*angina estável*) (Capítulo 10). A hipoperfusão arterial crônica resultante da aterosclerose em vários leitos vasculares inclui *isquemia intestinal, morte cardíaca súbita, DCI crônica, encefalopatia isquêmica e claudicação intermitente* (sensação dolorosa na perna devido à isquemia).

Alteração Aguda da Placa

Erosão ou ruptura da placa normalmente desencadeia um quadro de trombose, evoluindo para a obstrução vascular parcial ou total e, muitas vezes, para o infarto tecidual (Fig. 9-14). As alterações da placa dividem-se em três categorias gerais:

- *Ruptura/fissura*, expondo os constituintes da placa altamente trombogênicos
- *Erosão/ulceração*, expondo ao sangue a membrana basal subepitelial trombogênica
- *Hemorragia no interior* do ateroma, expandindo seu volume

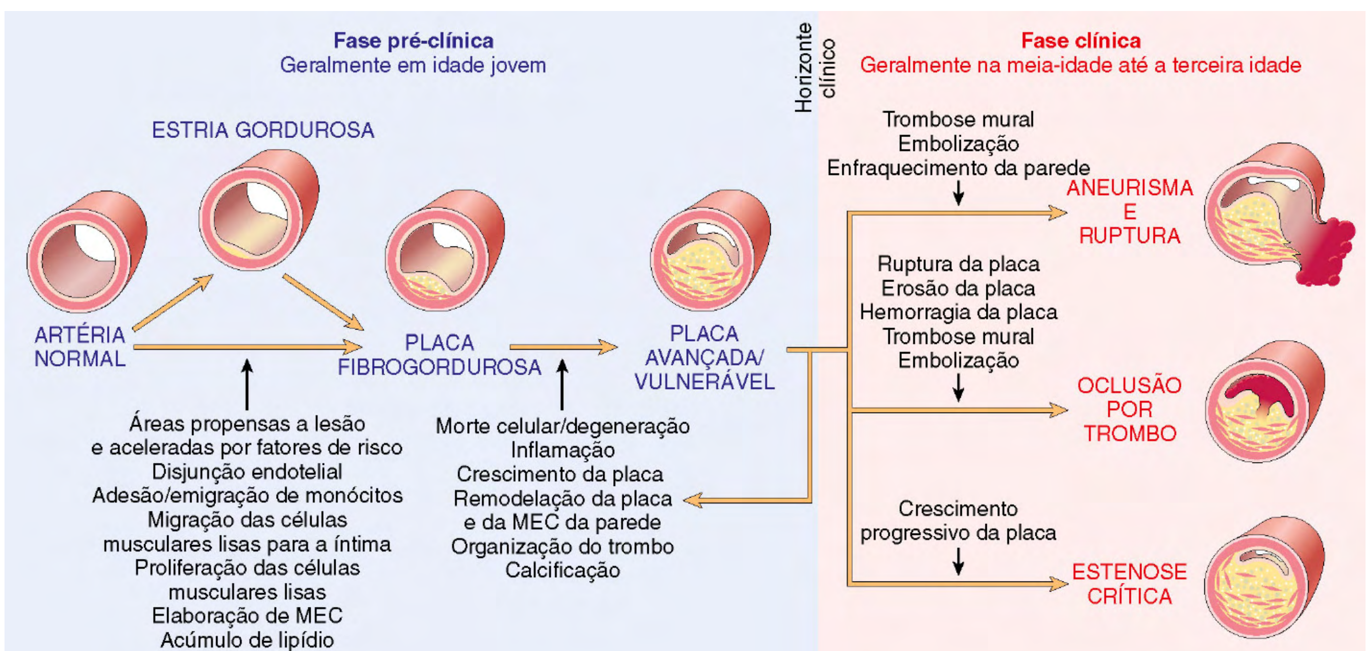


Figura 9-14 Resumo da história natural, características morfológicas, principais eventos patogênicos e complicações clínicas da aterosclerose.

Atualmente, é amplamente conhecido que as placas são responsáveis por infartos e outras síndromes coronarianas agudas, e muitas vezes são assintomáticas *antes* da ocorrência do evento agudo, que se sobrepõe à trombose em uma lesão que anteriormente não produzia oclusão luminal significativa. A conclusão preocupante é que alto número de pessoas assintomáticas apresenta risco catastrófico para o evento coronariano. Os fatores que desencadeiam as alterações agudas na placa são complexos e incluem os intrínsecos (p. ex., composição e estrutura da placa) e extrínsecos (p. ex., pressão arterial). Esses fatores combinados podem enfraquecer a integridade da placa, tornando-a incapaz de suportar forças de cisalhamento vascular.

Acredita-se que certos tipos de placas apresentam risco elevado de ruptura. Elas incluem placas que contêm alto número de células espumosas e lipídios extracelulares em abundância, outras com cápsula fibrosa fina contendo poucas células musculares lisas e, por fim, as que contêm grupos de células inflamatórias. As placas com alto risco de ruptura são denominadas "placas vulneráveis" (Fig. 9-15). A cápsula fibrosa também sofre contínua remodelação; sua resistência mecânica e estabilidade são proporcionais à quantidade de colágeno presente, de modo que a síntese e a degradação afetam a integridade da cápsula fibrosa. O colágeno presente nas placas ateroscleróticas é sintetizado principalmente por células musculares lisas, e a perda dessas células resulta em enfraquecimento da cápsula. As metaloproteinases (MMPs) são enzimas produzidas por macrófagos no interior da placa ateromatosa que degradam a matriz extracelular; em contrapartida, células endoteliais, células musculares lisas e macrófagos produzem os inibidores de metaloproteinanes (TIMPs), que modulam a atividade das MMPs.

Em geral, *a inflamação da placa promove o aumento da degradação do colágeno e a redução da sua síntese*; dessa forma, há desestabilização da integridade mecânica da cápsula. É interessante observar que as estatinas podem ter efeito terapêutico benéfico, não só por reduzir os níveis de colesterol circulantes, mas também por estabilizar a placa através da redução do quadro inflamatório.

Os fatores extrínsecos relacionados com as placas também são importantes. Dessa forma, a estimulação adrenérgica (como em fortes emoções) pode aumentar a pressão arterial sistêmica ou induzir a vasoconstrição local, aumentando o estresse mecânico sobre a placa. De fato, uma das explicações para a periodicidade do ciclo circadiano pronunciado de ataques cardíacos (pico de incidência entre seis horas da manhã e meio-dia) é a associação do estímulo adrenérgico com despertar e levantar-se, que é suficiente para provocar picos de pressão arterial e reatividade plaquetária acentuada.

Felizmente, nem todas as rupturas das placas evoluem para tromboses oclusivas com consequências catastróficas. De fato, a ruptura silenciosa da placa e a subsequente agregação plaquetária superficial e trombose são complicações comuns e repetitivas na aterosclerose. A cicatrização das rupturas de placas subclínicas — com trombose sobrejacente — é um importante mecanismo para o aumento das lesões ateroscleróticas.

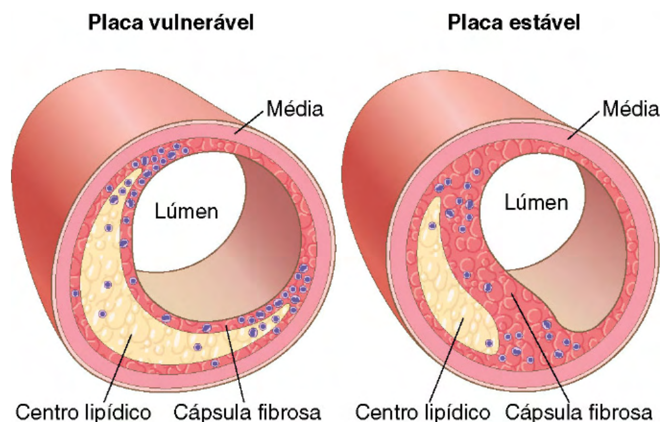


Figura 9-15 Placa aterosclerótica vulnerável e estável. As placas estáveis apresentam cápsula fibrosa fina, densamente colagenizada, com inflamação mínima e centro aterosclerótico discreto, enquanto as placas vulneráveis têm cápsula fibrosa fixa, grande núcleo lipídico e inflamação aumentada. *(Adaptada de Libby P. Circulation 91:2844,1995.)*

MORFOLOGIA

As placas ateroscleróticas são suscetíveis a diversas alterações clinicamente importantes:

- **Ruptura, ulceração ou erosão** da superfície luminal de placas ateromatosas expõe substâncias altamente trombogênicas e induz a **formação de trombos**. Os trombos podem ocluir parcial ou completamente o lúmen vascular, promovendo a isquemia tecidual (p. ex., no coração) (Capítulo 10) (Fig. 9-16). Caso o paciente sobreviva à oclusão inicial, o trombo poderá se organizar e se incorporar à placa em crescimento.
- **Hemorragia no interior da placa**. A ruptura da cápsula fibrosa sobrejacente ou da parede fina dos vasos em áreas de neovascularização pode causar hemorragia no interior da placa; o hematoma resultante pode evoluir para rápida expansão ou ruptura da placa.
- **Ateroembolismo.** A ruptura da placa pode liberar resíduos ateroscleróticos na corrente sanguínea, produzindo microêmbolos compostos por conteúdos da placa.
- **Formação de aneurisma.** A pressão induzida pela aterosclerose ou a atrofia isquêmica subjacente da média com perda de tecido elástico causa enfraquecimento da estrutura dos vasos, que pode resultar em dilatação aneurismática e ruptura.

RESUMO

Aterosclerose

- A aterosclerose é uma lesão na camada íntima composta por cápsula fibrosa e núcleo ateromatoso (literalmente, "semelhante a mingau"), sendo constituída por células musculares lisas, MECs, células inflamatórias, lipídios e debris celulares.
- A aterosclerose é estimulada por lesões nos vasos sanguíneos e inflamação. Entre os múltiplos fatores de risco para a aterosclerose, todos causam disjunção endotelial e influenciam no recrutamento e estimulação das células musculares lisas.
- As placas ateroscleróticas se desenvolvem e crescem lentamente durante décadas. As placas estáveis podem produzir sintomas relacionados com a isquemia crônica por estreitamento dos vasos, enquanto placas instáveis podem causar complicações isquêmicas drásticas e potencialmente

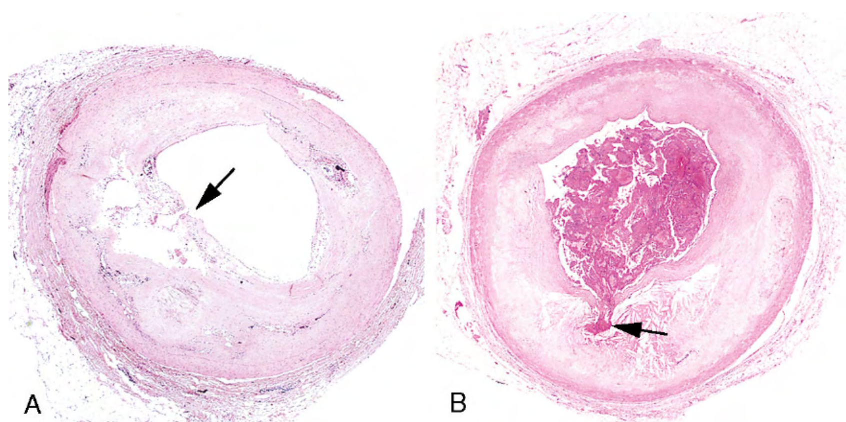


Figura 9-16 Ruptura da placa aterosclerótica. **A,** Ruptura da placa sem trombo superposta em paciente com morte súbita. **B,** Trombose coronariana aguda superposta a uma placa de ateroma com rompimento da cápsula fibrosa, evoluindo para infarto fatal do miocárdio. Em **A** e **B**, uma seta aponta para o local de ruptura da placa.

(B, Reproduzida de Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p. 61.)

fatais relacionadas com ruptura aguda da placa, trombose ou embolização.

- As placas estáveis tendem a apresentar cápsula fibrosa densa, acúmulo mínimo de lipídios e pouca inflamação; por outro lado, as placas "vulneráveis" são instáveis e exibem cápsula fibrosa fina, centro rico em lipídios e infiltrado inflamatório relativamente denso.

ANEURISMAS E DISSECÇÕES

Os aneurismas são dilatações dos vasos sanguíneos ou do coração, podendo ser congênitos ou adquiridos (Fig. 9-17). Os aneurismas "verdadeiros" acometem as três camadas da artéria (íntima, média e adventícia) ou uma parede frágil do coração; elas incluem os aneurismas vasculares ateroscleróticos e congênitos, bem como os ventriculares resultantes do infarto do miocárdio transmural. Diferentemente, o *aneurisma falso* (pseudoaneurisma) é um defeito na parede vascular que resulta na formação de um hematoma extravascular com comunicação para o espaço intravascular ("hematoma pulsante"). Exemplos incluem rupturas ventriculares contendo adesões pericárdicas e vazamentos na junção de um enxerto vascular com uma artéria natural. Na *dissecção arterial*, o sangue pressurizado entra na parede arterial através de um defeito na superfície da íntima e invade as camadas subjacentes. Os aneurismas e as dissecções são importantes causas de estase com formação de trombose subsequente; além disso, possuem maior propensão à ruptura, podendo apresentar resultados catastróficos.

Os aneurismas podem ser classificados pela sua forma (Fig. 9-17). Os aneurismas *saculares* são distintos divertículos variando de 5-20 cm de diâmetro, que frequentemente contêm trombos. Os *fusiformes* se caracterizam por dilatações circunferenciais de até 20 cm de diâmetro; eles envolvem mais comumente o arco aórtico, a aorta abdominal e as artérias ilíacas.

PATOGENIA

As artérias são tecidos dinâmicos que mantêm sua integridade através da síntese, degradação e reparo de sua matriz extracelular. Os aneurismas ocorrem quando a estrutura ou a função do tecido conjuntivo é comprometida por qualquer um dos seguintes fatores:

- **Síntese inadequada ou anormal de tecido conjuntivo.** Diversas doenças hereditárias raras fornecem informações sobre quais tipos de anormalidades moleculares podem evoluir para a formação dos aneurismas. Como descrito anteriormente, o TGF-β regula a proliferação de

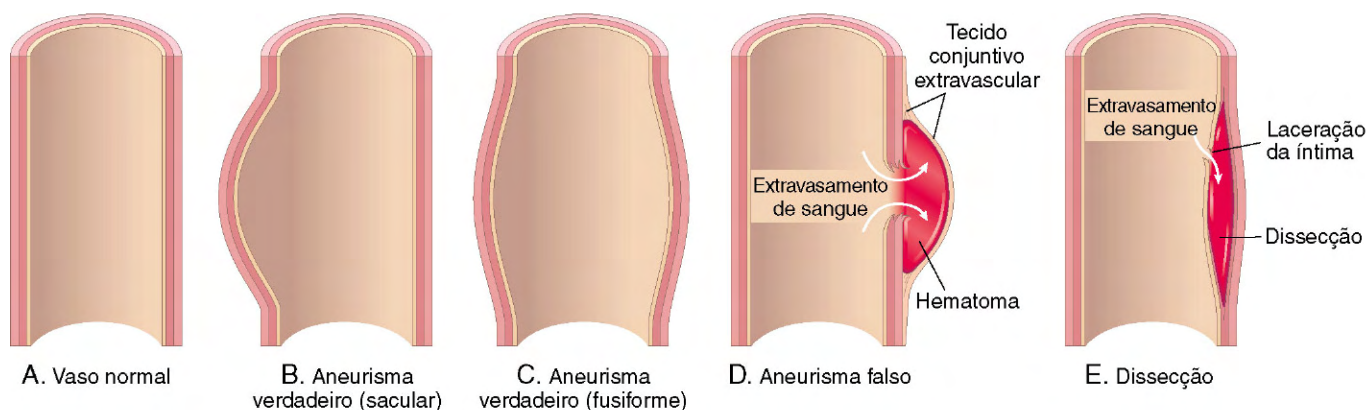


Figura 9-17 Aneurismas. **A,** Vaso normal. **B,** Aneurisma verdadeiro, tipo secular. A parede fica abaulada localmente e pode estar enfraquecida, mas permanece intacta. **C**, Aneurisma verdadeiro, tipo fusiforme. Observa-se dilatação da circunferência do vaso. **D,** Aneurisma falso. A parede se rompeu e há coleção de sangue (hematoma) limitada externamente por tecidos extravasculares aderentes. **E**, Dissecção. O sangue se infiltrou na parede do vaso e separou (dissecou) as camadas do vaso.

células musculares lisas e a síntese de matriz extracelular. Dessa forma, mutações nos receptores de TGF-β ou a sub-regulação de suas vias de sinalização resultam em defeitos na síntese de elastina e de colágeno; os aneurismas em tais indivíduos podem romper-se facilmente mesmo quando pequenos. Na **síndrome de Marfan** (Capítulo 6), a síntese defeituosa da proteína estrutural **fibrilina** promove a remoção anormal de TGF-β na parede da aorta, apresentando dilatação subsequente devido à sinalização desregulada e progressiva perda do tecido elástico. O defeito no colágeno tipo II com formação de aneurisma é um achado importante da **síndrome de Ehlers-Danlos** tipo IV (Capítulo 6).

- **Degradação excessiva do tecido conjuntivo.** O aumento da expressão de MMPs, especialmente por macrófagos na placa aterosclerótica, pode contribuir para o desenvolvimento do aneurisma devido à degradação de MEC na parede arterial; da mesma forma, a diminuição da expressão de TIMP também favorece essa destruição. A predisposição genética para a formação do aneurisma nas lesões inflamatórias pode estar relacionada com o polimorfismo dos genes MMP/TIMP ou com a natureza da resposta inflamatória local que favorece a produção de MMP ou TIMP.
- **Perda das células musculares lisas ou alteração fenotípica na síntese das células musculares lisas.** O espessamento esclerótico da íntima pode causar isquemia interna na média por aumentar a distância da difusão dos nutrientes para o lúmen vascular. Inversamente, a hipertensão arterial sistêmica resulta no estreitamento luminal dos *vasa vasorum* da aorta, promovendo a isquemia externa da média. Essa isquemia resulta em perda das células musculares lisas, bem como em "alterações degenerativas da aorta", que incluem fibrose (substituição do tecido elástico), síntese deficiente de MEC e produção de quantidade cada vez maior de proteoglicanos amorfos. Histologicamente, essas alterações são coletivamente chamadas de **degeneração cística da média** (Fig. 9-18), embora nenhum cisto verdadeiro seja formado. Essas alterações são inespecíficas, visto que ocorrem nos casos de síntese defeituosa da MEC, incluindo desordens genéticas, como a síndrome de Marfan, a síndrome metabólica e o escorbuto.

As duas principais causas de aneurisma aórtico são aterosclerose e hipertensão. A aterosclerose é o fator principal nos aneurismas da aorta abdominal, enquanto a hipertensão está associada ao aneurisma da aorta ascendente. Outras condições que enfraquecem a parede dos vasos e favorecem a formação dos aneurismas incluem trauma, vasculite (a seguir), defeitos congênitos e infecção, denominada **aneurisma micótico**. Este último resulta da (1) embolização de um êmbolo séptico, geralmente como complicação de uma endocardite, (2) prolongamento de processo supurativo adjacente ou (3) infecção direta por invasão do microrganismo na parede arterial. A sífilis terciária é uma causa rara de aneurisma aórtico. A predileção das espiroquetas para os *vasa vasorum* da aorta torácica ascendente — e, consequentemente, a resposta imune a esses microrganismos — resulta em **endarterite obliterante**, que compromete o fluxo sanguíneo para a média; a lesão isquêmica resultante causa dilatação aneurismática e, ocasionalmente, pode envolver o anel da valva aórtica.

Aneurisma da Aorta Abdominal

Os aneurismas ateroscleróticos ocorrem mais frequentemente na aorta abdominal, mas as artérias ilíacas, o arco aórtico e a aorta torácica descendente também são acometidos. O aneurisma da aorta abdominal (AAA) ocorre mais frequentemente em homens tabagistas e raramente se desenvolve antes dos 50 anos de idade. A aterosclerose é a principal causa de AAA, mas outros fatores também são claramente conhecidos, já que a incidência é inferior a 5% em homens com idade superior a 60 anos, apesar de a aterosclerose aórtica abdominal ser quase universal nessa população.

Na maioria dos casos, o AAA é resultante da degradação excessiva de MEC, mediada pelo infiltrado inflamatório local em artérias ateroscleróticas, e da produção de enzimas proteolíticas destrutivas nesse ambiente. As placas ateroscleróticas comprometem a difusão de nutrientes e resíduos entre o lúmen vascular e a parede arterial, e comprimem diretamente os vasos subjacentes da média. Consequentemente, a média sofre degeneração e necrose, ocasionando o enfraquecimento da parede arterial. A predisposição familiar para o AAA independe da predisposição genética para aterosclerose ou hipertensão. Esta pode ser um fator importante para determinadas pessoas; desse modo, defeitos hereditários nos componentes estruturais da aorta podem produzir aneurismas (p. ex., síndrome de Marfan). É importante mencionar que existe associação entre o risco

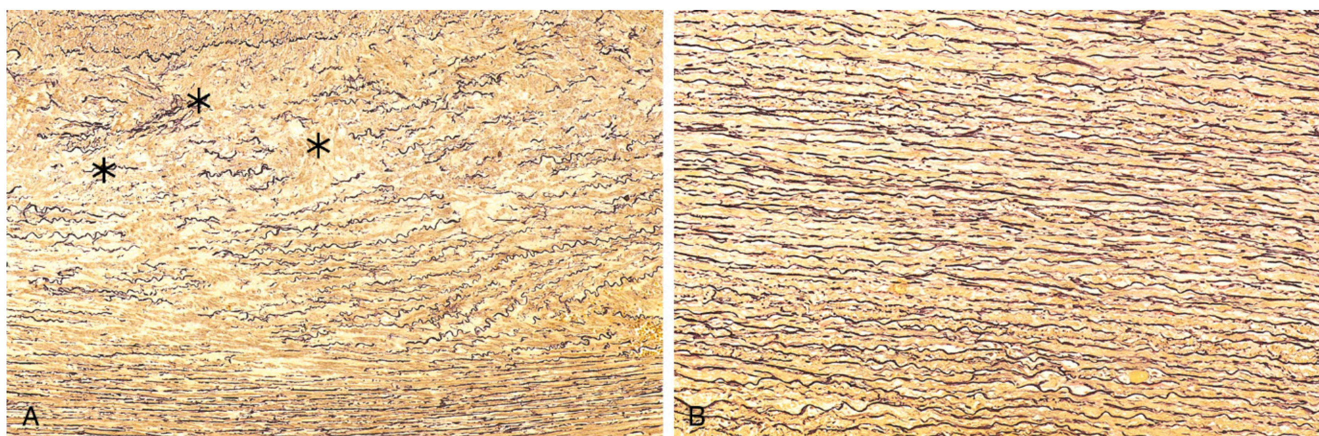


Figura 9-18 Degeneração cística da média. **A,** Corte transversal da média da aorta de um paciente com síndrome de Marfan exibindo acentuada fragmentação da elastina e formação de áreas desprovidas de elastina, que se assemelham aos espaços císticos (*asteriscos*). **B,** Média normal para comparação exibindo padrão regular de camadas do tecido elástico. Em **A** e **B,** a elastina está corada em *preto*.

de AAA e enfisema relacionado com o tabagismo, sugerindo que os pacientes afetados possuem desregulação sistêmica de degradação da MEC.

MORFOLOGIA

Os AAAs frequentemente se localizam entre as artérias renais e a bifurcação da aorta; eles podem ser saculares ou fusiformes e ter até 15 cm de diâmetro e 25 cm de comprimento (Fig. 9-19). Na maioria dos casos, aterosclerose extensa está presente, produzindo enfraquecimento e destruição focal da média subjacente. O saco aneurismático usualmente contém trombo mural de consistência mole, laminado e mal organizado, que pode preencher a maior parte do segmento dilatado. Não é incomum a presença de AAA em artérias ilíacas menores.

- **AAAs inflamatórios** são um subtipo distinto caracterizado por densa fibrose periaórtica contendo abundante infiltrado linfoplasmocitário com muitos macrófagos e células gigantes.
- **AAAs micóticos** ocorrem quando os microrganismos circulantes se alojam (como em bacteremia decorrente de gastroenterite por *Salmonella*) na parede do aneurisma ou se associam ao trombo; nesses casos, a supuração resultante acelera a destruição da média e pode conduzir rápida dilatação e ruptura.

Consequências Clínicas

As manifestações clínicas do AAA incluem:

- Obstrução de um vaso ramificado da aorta (p. ex., artérias renais, ilíacas, vertebrais ou mesentéricas), resultando em isquemia distal dos rins, pernas, medula espinhal ou trato gastrointestinal, respectivamente
- Embolismo do ateroma ou de trombo mural
- Comprometimento de estruturas adjacentes, por exemplo, compressão de um ureter ou erosão das vértebras por expansão de um aneurisma
- Massa abdominal (muitas vezes papavelmente pulsátil) que simula um tumor
- Ruptura dentro da cavidade peritoneal ou nos tecidos retroperitoneais, com hemorragia maciça potencialmente fatal

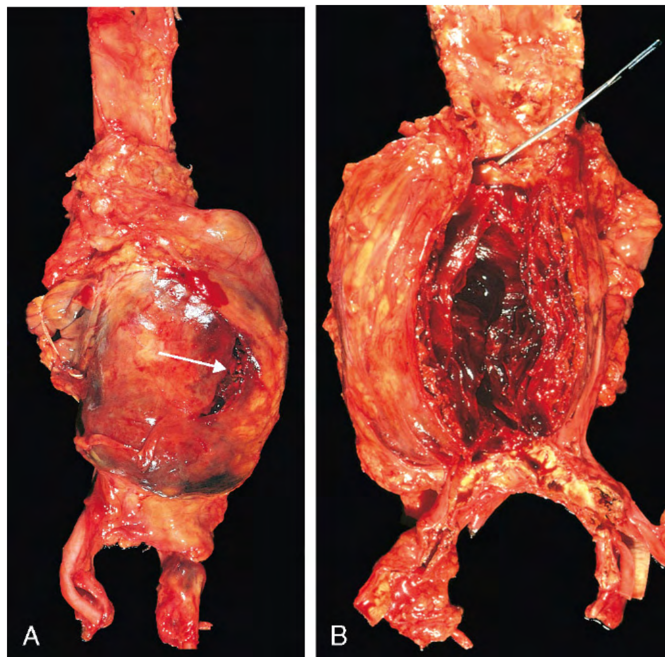


Figura 9-19 Aneurisma da aorta abdominal. **A,** Vista externa de um grande aneurisma que se rompeu no local indicado pela seta. **B,** Vista aberta, com localização da ruptura no trato indicado pela sonda. A parede do aneurisma é enfraquecida, e o lúmen é preenchido por um grande trombo extenso, porém em organização.

O risco de ruptura é determinado pelo tamanho do AAA. Com 4 cm ou menos de diâmetro, frequentemente não rompe; no entanto, os aneurismas entre 4-5 cm apresentam taxa de risco de 1% ao ano. O risco sobe para 11% ao ano para os AAAs com 5-6 cm de diâmetro e para 25% os aneurismas maiores de 6 cm de diâmetro. Dessa forma, os aneurismas com 5 cm de diâmetro ou mais são tratados cirurgicamente por colocação de enxertos protéticos tubulares abertos ou com a inserção de enxertos endoluminais com *stents* (estruturas de arame expansíveis cobertas por manga feita de tecido). A cirurgia no momento oportuno é fundamental, visto que a taxa de mortalidade para os procedimentos cirúrgicos eletivos é de aproximadamente 5%, enquanto a taxa de cirurgia de emergência após a ruptura do AAA é de aproximadamente 50%.

Um ponto importante a destacar é que, como a aterosclerose é uma doença sistêmica, um paciente com AAA tem maior probabilidade de apresentar aterosclerose em outros leitos vasculares e risco elevado de evoluir para DCI e acidente vascular cerebral.

Aneurisma da Aorta Torácica

Os aneurismas da aorta torácica são comumente associados à hipertensão e síndrome de Marfan, entretanto, outras doenças causadas por mutações nos componentes da via de sinalização do TGF-β também estão sendo cada vez mais reconhecidas como etiologias. Esses aneurismas se manifestam por sinais e sintomas como (1) compressão de estruturas mediastinais (p. ex., dificuldades respiratórias ou alimentares devidas à compressão das vias aéreas e do esôfago, respectivamente); (2) tosse de irritação persistente dos nervos laríngeos recorrentes; (3) dor causada pela erosão do osso (ou seja, costelas e corpos vertebrais), (4) doença cardíaca devida à insuficiência valvular ou estreitamento dos óstios coronários e (5) ruptura da aorta. Raros são os pacientes com aneurismas sifilíticos que morrem de insuficiência cardíaca induzida por incompetência valvular aórtica.

Dissecção da Aorta

A dissecção aórtica ocorre quando o sangue se espalha nos planos laminares da média, formando um canal repleto de sangue dentro da parede aórtica (Fig. 9-20); esse processo pode ser catastrófico se houver rompimento da dissecção através da adventícia e hemorragia nos espaços adjacentes. A dissecção aórtica não precisa estar associada à dilatação da aorta; logo, o nome antigo "aneurisma dissecante" deve ser evitado.

A dissecção da aorta ocorre principalmente em dois grupos de idade: (1) homens entre 40-60 anos de idade com histórico familiar de hipertensão (mais de 90% dos casos) e (2) pacientes jovens com anormalidades no tecido conjuntivo que afetam a aorta (p. ex., síndrome de Marfan). As dissecções também podem ser iatrogênicas (p. ex., complicação de canulações arteriais durante cateterização diagnóstica ou revascularização cardiopulmonar). Raramente, por motivos desconhecidos, mulheres grávidas desenvolvem dissecção da aorta ou de seus ramos, incluindo as artérias coronárias. As dissecções são incomuns em

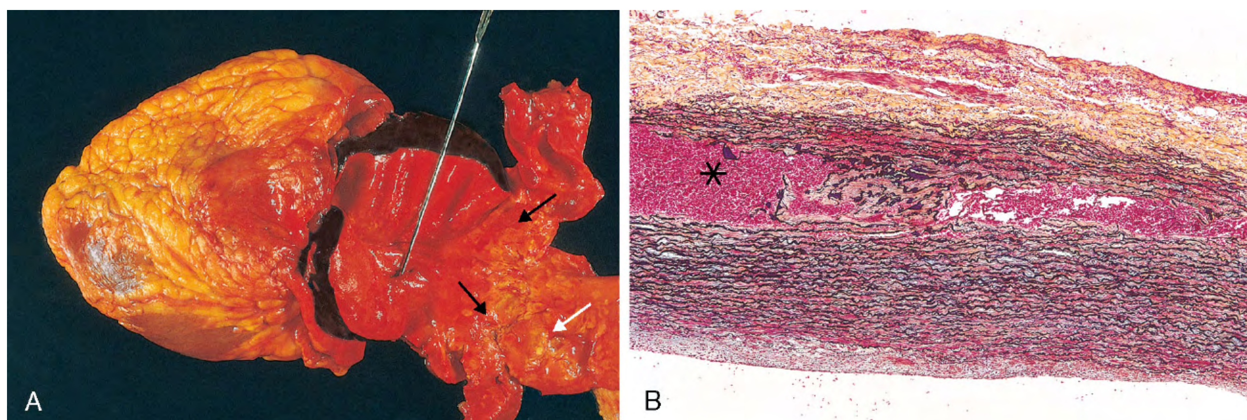


Figura 9-20 Dissecção da aorta. **A,** Aorta aberta com dissecção proximal originada de pequena laceração oblíqua da íntima (identificada pela sonda) associada a hematoma intramural. Observa-se que a laceração da íntima ocorreu em região com ausência de placa aterosclerótica. O limite distal do hematoma intramural (*setas pretas*) está situado na margem de grande área aterosclerótica (*seta branca*) que impediu a propagação da dissecção. **B,** Vista histológica exibindo a dissecção de um hematoma intramural (*asterisco*). As camadas elásticas aórticas são pretas e o sangue é vermelho nesse corte, corado com a coloração de Movat.

casos de aterosclerose substancial ou outras causas de cicatrizes na média, presumivelmente porque a fibrose da média inibe a propagação do hematoma dissecante (Fig. 9-20).

PATOGENIA

A hipertensão é o fator de risco principal para a dissecção aórtica. A aorta de pacientes hipertensos apresenta hipertrofia dos *vasa vasorum* da média associada a distúrbios degenerativos da MEC e perda variável das células musculares lisas da média. Isso sugere que a lesão causada pela diminuição do fluxo através dos *vasa vasorum* seja contribuinte. Muitas outras dissecções estão relacionadas com os distúrbios hereditários ou adquiridos do tecido conjuntivo que originam MEC anormal da aorta, incluindo a síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos tipo IV e defeitos metabólicos do cobre.

O estímulo desencadeador da dilaceração da íntima e da hemorragia intramural subsequente é desconhecido na maioria dos casos. No entanto, quando ocorre dilaceração, o sangue sob pressão sistêmica infiltra-se através da média ao longo dos planos laminares. Desse modo, a terapia agressiva para a redução da pressão pode ser eficaz na limitação de uma dissecção em desenvolvimento. Em raros casos, a ruptura dos *vasa vasorum* pode dar origem a um hematoma intramural **sem** lacerar a íntima.

MORFOLOGIA

Na maioria dos casos, o ponto de origem da dilaceração da íntima é na aorta ascendente, geralmente a 10 cm da valva aórtica (Fig. 9-20, A). Essas dilacerações são frequentemente transversais ou oblíquas e possuem 1-5 cm de comprimento com bordas nítidas e irregulares. O plano de dissecção pode ter extensão retrógrada rumo ao coração ou distalmente; ocasionalmente entram nas artérias ilíacas e femorais, com localização frequente entre o terço médio e o exterior da média (Fig. 9-20, B).

As rupturas externas causam hemorragias intensas ou resultam em tamponamentos cardíacos caso ocorram no interior do saco pericárdico. Em alguns casos (afortunados), o hematoma dissecante reentra no lúmen da aorta por meio de uma segunda laceração, criando um novo canal vascular dentro da média (denominado aorta de dois canos). Com o passar do tempo, os falsos canais podem ser endotelizados e tornar-se **dissecções crônicas**.

Na maioria dos casos, uma patologia inespecífica subjacente causal é identificada na parede da aorta. A lesão preexistente mais comumente detectada na histopatologia é a **degeneração cística da média** descrita anteriormente; esta é caracterizada por perda ou necrose das células da camada do músculo liso, fragmentação do tecido elástico e acúmulo de proteoglicanos amorfos ricos em MEC (Fig. 9-18). A inflamação é um achado incomum. O dano reconhecível na média não parece ser uma condição para a dissecção nem uma garantia de que ela é iminente. Ocasionalmente, as dissecções ocorrem em locais comuns de degeneração da média, enquanto as alterações degenerativas marcantes frequentemente são encontradas em necropsia de indivíduos sem manifestações clínicas durante a vida.

Consequências Clínicas

As manifestações clínicas da dissecção dependem, principalmente, da porção da aorta afetada; as complicações mais graves envolvem as dissecções da aorta proximal e do arco aórtico. Desse modo, as dissecções aórticas, em geral, são classificadas em dois tipos (Fig. 9-21):

- *Lesões proximais: dissecções tipo A,* acometem a aorta ascendente, com ou sem envolvimento da aorta descendente (tipos I ou II da classificação de De Bakey)
- *Lesões distais, dissecções tipo B,* usualmente se iniciam distalmente à artéria subclávia (tipo III da classificação de DeBakey)

Os sintomas clínicos clássicos da dissecção aórtica são início súbito de dor lancinante, geralmente começando na região anterior do tórax, irradiando-se para o dorso entre as escápulas e descendo à medida que há progressão da dissecção. *A causa mais comum de óbito é a ruptura da dissecção nas cavidades pericárdica, pleural ou peritoneal.* A dissecção retrógrada para a raiz aórtica

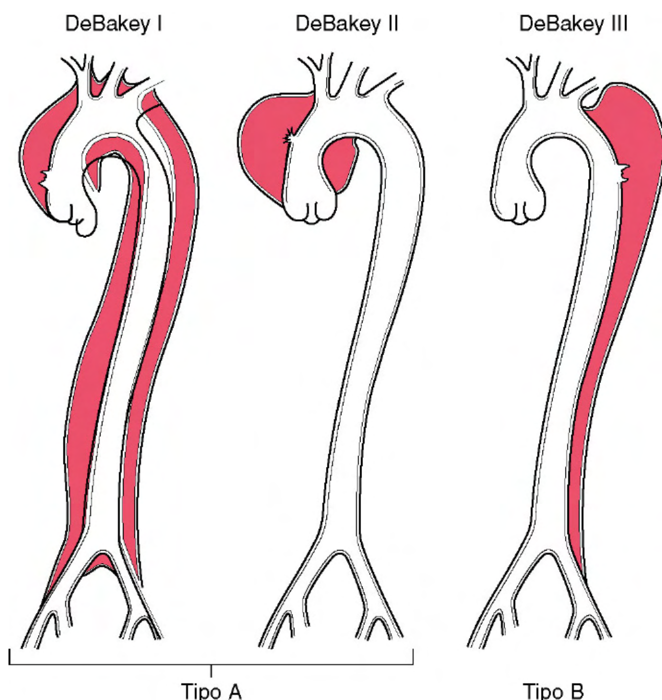


Figura 9-21 Classificação das dissecções. O tipo A (proximal) acomete a aorta ascendente, sendo parte de uma dissecção mais extensa (classificação de DeBakey tipo 1) ou isoladamente (classificação de DeBakey tipo 2). No tipo B (distal ou classificação de DeBakey tipo 3), as dissecções surgem após a retirada dos grandes vasos.

pode causar rompimento fatal do aparelho valvular aórtico ou compressão das artérias coronarianas. As manifestações clínicas comuns com envolvimento cardíaco incluem tamponamento, insuficiência aórtica e infarto do miocárdio. Outras complicações estão relacionadas com a extensão da dissecção para as grandes artérias do pescoço e renal, mesentérica ou artérias ilíacas, e qualquer uma pode apresentar obstrução vascular. Similarmente, a compressão das artérias espinhais pode causar mielite transversa.

Nas dissecções do tipo A, o diagnóstico precoce e o estabelecimento de terapia anti-hipertensiva associada à cirurgia de plicação da dilaceração na íntima da aorta podem salvar 65-85% dos pacientes. Entretanto, a taxa de mortalidade aproxima-se de 70% nos pacientes com hemorragia ou sintomas relacionados com a isquemia distal, e a taxa de sobrevida global em 10 anos para esses pacientes é de apenas 40-60%. O tratamento para a maioria das dissecções do tipo B pode ser conservador, visto que os pacientes tratados cirurgicamente ou apenas com medicamentos anti-hipertensivos apresentam taxa de sobrevida de 75%.

RESUMO

Aneurismas e Dissecções

- Os aneurismas são dilatações congênitas ou adquiridas dos vasos sanguíneos ou do coração que acometem toda a espessura da parede vascular. As complicações relacionadas com os aneurismas incluem ruptura, trombose e embolização.
- As dissecções ocorrem quando há entrada de sangue para a parede de um vaso com separação das camadas. As complicações originadas são rupturas ou obstruções dos vasos ramificados da aorta.
- Os aneurismas e as dissecções resultam do enfraquecimento estrutural da parede do vaso provocado por perda de células musculares lisas ou insuficiente quantidade de matriz extracelular, podendo ser consequência de isquemia, defeitos genéticos ou defeito no remodelamento da matriz extracelular.

VASCULITES

Vasculite é um termo generalizado para caracterizar a inflamação da parede dos vasos sanguíneos. O quadro clínico das várias vasculites é diverso e depende muito do leito vascular afetado. Além dos achados específicos dos tecidos acometidos, há também sinais e sintomas de inflamação sistêmica, como febre, mialgia, artralgia e mal-estar.

Apesar de as várias formas de vasculite terem predileção por grandes vasos (p. ex., artérias musculares de grande ou médio calibre), a maioria afeta pequenos vasos (arteríolas, capilares e vênulas). Aproximadamente, existem 20 formas primárias de vasculite conhecidas, e os esquemas de classificação tentam (com sucesso variado) agrupá-las de acordo com o tamanho do vaso, papel dos imunocomplexos, presença de autoanticorpos específicos, formação de granulomas, tropismo tecidual e outros critérios mal definidos (Fig. 9-22). Como veremos a seguir, existe considerável sobreposição clínica e patológica desses muitos distúrbios.

Os dois mecanismos patogênicos principais da vasculite são *inflamação imunomediada e invasão vascular direta por agentes infecciosos*. As infecções também podem indiretamente causar vasculite imunomediada (p. ex., por formação de imunocomplexos ou por desencadear reatividade cruzada). Em qualquer paciente, é fundamental distinguir entre os mecanismos infecciosos e imunológicos, visto que a terapia imunossupressora é apropriada somente para as vasculites imunomediadas, podendo agravar o quadro de vasculite infecciosa. Lesões físicas e químicas, incluindo radiação, trauma mecânico e toxinas, também podem causar vasculites.

Vasculites Não Infecciosas

Os principais mecanismos imunológicos que iniciam a vasculite são:

- Deposição dos imunocomplexos
- Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos
- Anticorpos anticélulas endoteliais
- Células T autorreativas

Vasculite associada a imunocomplexos. Essa forma de vasculite está presente em distúrbios imunológicos, como lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 4), que se associam à produção de autoanticorpos. As lesões vasculares são semelhantes às encontradas nos experimentos de distúrbios mediados por imunocomplexos, como o fenômeno de Arthus e a doença do soro, e em muitos casos que contenham anticorpos e elementos do sistema complemento facilmente identificáveis. No entanto, com frequência, esse tipo de vasculite é um desafio diagnóstico. Somente em raras ocasiões é possível identificar o antígeno responsável pela formação de complexo imune. Apesar de os imunocomplexos serem detectados ocasionalmente no sangue, na maioria dos casos não está bem estabelecido se os complexos patogênicos antígeno-anticorpo são depositados a partir da circulação ou de forma *in situ*. De fato, nos casos suspeitos e

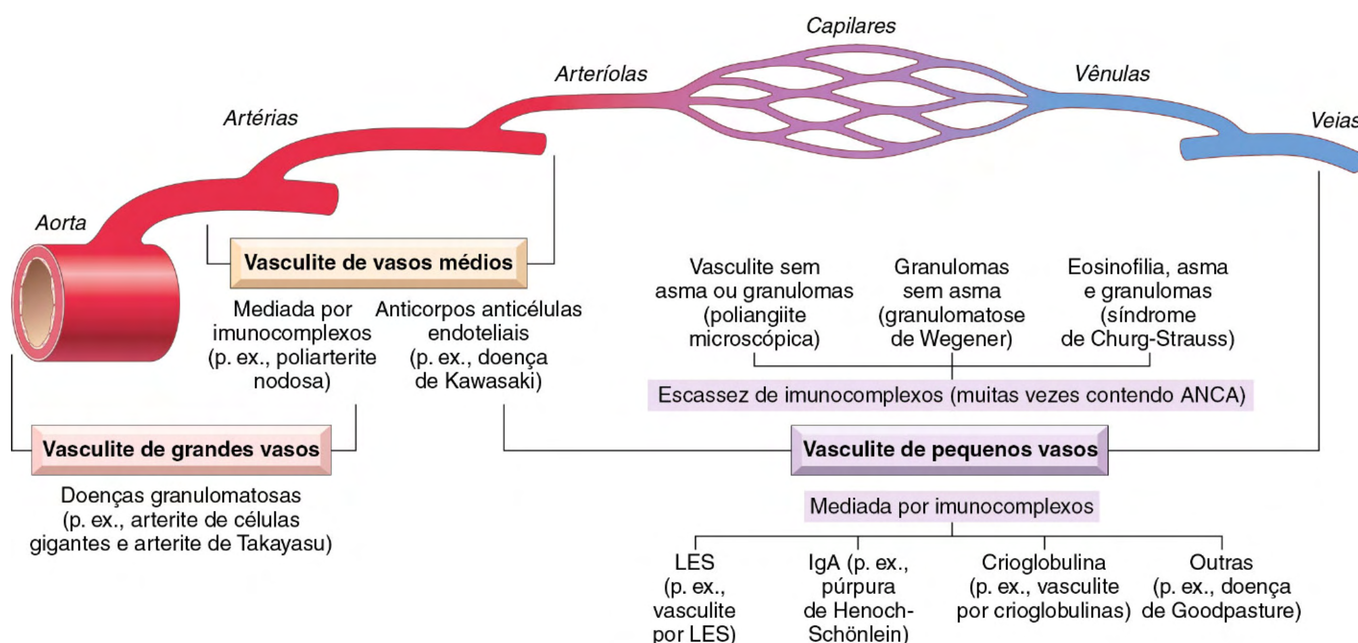


Figura 9-22 Sítios vasculares mais comuns de vasculites e suas possíveis etiologias. Observa-se que há considerável sobreposição de distribuições. ANCA, anticorpos anticitoplasmáticos de neutrófilos; LES, lúpus eritomatoso sistêmico.
(Dados de Jennette JC, Falk RJ: Nosology of primary vasculitis. Curr Opin Rheumatol 19:17, 2007.)

em depósitos escassos de antígeno-anticorpo, é válido pensar que os imunocomplexos podem ter sido degradados durante o período de preparação do material histológico.

A deposição dos imunocomplexos está implicada nas seguintes vasculites:

- *Vasculite associada à hipersensibilidade medicamentosa*. Em alguns casos, a medicação (p. ex., penicilina) atua como haptenos ligando-se a proteínas do hospedeiro; em outros casos, os agentes etiológicos são eles próprios as proteínas estranhas (p. ex., estreptoquinase). Independentemente, os anticorpos dirigidos contra as proteínas modificadas pelos medicamentos ou contra moléculas estranhas favorecem a formação dos imunocomplexos. As manifestações clínicas podem ser leves e autolimitadas ou graves e até mesmo fatais, sendo as lesões cutâneas as manifestações mais comuns. É importante considerar que a hipersensibilidade medicamentosa pode causar vasculite, visto que, com a suspensão do agente agressor, geralmente a resolução é estabelecida.
- *Vasculite secundária a infecções*. Nesse tipo de vasculite, o anticorpo atua contra os constituintes microbianos que podem formar imunocomplexos circulantes e se depositar nas lesões vasculares. Em até 30% dos pacientes com poliarterite nodosa (a seguir), a vasculite é atribuível à formação de imunocomplexos compostos de antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) com o anticorpo anti-HBsAg.

Anticorpos Anticitoplasma dos Neutrófilos. Muitos pacientes com vasculite possuem anticorpos circulantes que reagem com antígenos citoplasmáticos dos neutrófilos, denominados *anticorpos* anticitoplasma dos neutrófilos (ANCAs). Os ANCAs são um grupo heterogêneo de autoanticorpos dirigidos contra os constituintes (principalmente enzimas) dos grânulos primários dos neutrófilos, lisossomos de monócitos e células endoteliais. Os ANCAs são marcadores de diagnóstico úteis, já que seus títulos refletem a gravidade clínica, e o aumento deles após períodos de latência é um fator preditivo para a recorrência da doença. Embora vários ANCAs tenham sido descritos na literatura, os dois mais importantes são:

- *Antiproteinase-3* (PR3-ANCA), previamente conhecido como c-ANCA. O PR3 é um constituinte dos grânulos azurófilos dos neutrófilos com partes homólogas a numerosos peptídeos microbianos, possivelmente explicando a origem do PR3-ANCAs. Os PR3-ANCAs estão associados à granulomatose de Wegener.
- *Antimieloperoxidase* (MPO-ANCA), anteriormente denominada p-ANCA. A MPO é um dos componentes dos grânulos lisossomais envolvidos na produção de radicais livres do oxigênio (Capítulo 2). Os MPO-ANCAs são induzidos por vários agentes terapêuticos, particularmente o propiltiouracil. Eles estão associados à poliangeíte microscópica e à síndrome de Churg-Strauss.

A estreita associação entre os títulos de ANCA e a atividade da doença sugere um papel patogênico para esses anticorpos. É valido mencionar que os ANCAs podem ativar diretamente os neutrófilos, estimulando a liberação de espécies reativas de oxigênio e enzimas proteolíticas nos leitos vasculares, os quais podem evoluir para lesões nas células endoteliais. Enquanto os alvos antigênicos dos ANCAs são principalmente intracelulares (portanto, não acessíveis aos anticorpos circulantes), há evidência de que os antígenos dos ANCAs (especialmente PR3) são constitutivamente expressos em baixos níveis na membrana plasmática ou translocados para a superfície celular nos leucócitos ativados e apoptóticos.

Um mecanismo plausível para a vasculite por ANCA envolve a seguinte sequência:

- Medicamentos ou agentes microbianos em reação cruzada induzem a formação dos ANCAs; alternativamente, a expressão na superfície dos leucócitos ou a secreção de PR3 e MPO (p. ex., casos de infecção) inicia a formação dos ANCA em hospedeiro suscetível.
- A infecção subsequente, a exposição a endotoxinas ou o estímulo inflamatório libera citocinas como TNF, que

super-regulam a expressão de PR3 e MPO na superfície de neutrófilos e de outros tipos celulares.
- Os ANCAs reagem com as células ativadas por citocinas, causando maior ativação dos neutrófilos.
- Os neutrófilos ativados por ANCA promovem lesão endotelial devido à secreção de conteúdos granulares e espécies reativas do oxigênio.

Os autoanticorpos ANCAs são dirigidos contra os constituintes celulares e não formam imunocomplexos circulantes. As lesões vasculares tipicamente não contêm anticorpos nem componentes do sistema complemento detectáveis; por isso, os ANCAs associados às vasculites são frequentemente descritos como "pauci-imunes". De fato, os ANCAs dirigidos contra outras proteínas, com exceção de PR3 e MPO, muitas vezes são vistos em pacientes com distúrbios inflamatórios não associados à vasculite (p. ex., doença inflamatória do intestino, colangite esclerosante e artrite reumatoide).

Anticorpos Anticélulas Endoteliais. Os anticorpos contra as células endoteliais formam vasculites, como na doença de Kawasaki (discutida adiante).

Será apresentado um breve resumo das várias vasculites para melhor caracterizá-las, com destaque para a considerável sobreposição entre as diferentes entidades. Além disso, deve-se notar que em muitos casos não há uniformização de achados que lhes permita ser enquadradas ordenadamente em um diagnóstico específico.

Arterite de Células Gigantes (Temporais)

A arterite de células gigantes (temporais) é a forma mais comum de vasculite em idosos nos países desenvolvidos. É caracterizada por inflamação crônica, tipicamente granulomatosa, que acomete artérias de pequeno a grande calibre, principalmente na região da cabeça — em especial nas artérias temporais. As artérias vertebrais e oftálmicas, bem como a aorta (aortite de células gigantes), também podem ser afetadas. O acometimento da artéria oftálmica pode evoluir para cegueira súbita e permanente; desse modo, pessoas afetadas por essa patologia devem ser diagnosticadas e tratadas precocemente.

PATOGENIA

A maioria das evidências sugere que a resposta imune inicial é mediada por células T contra um anticorpo desconhecido, possivelmente a parede de um vaso. Citocinas inflamatórias (especialmente o TNF) e os anticorpos anticélulas endoteliais também podem contribuir para esse processo. A etiologia imune é apoiada pela inflamação granulomatosa característica, associação com determinados haplóticos HLA classe II e a excelente resposta terapêutica aos esteroides. A notável predileção pela artéria temporal permanece inexplicada, embora exista a hipótese de que os vasos em várias regiões do corpo possuem a capacidade de se desenvolver de distintos primórdios e podem, portanto, expressar antígenos característicos.

MORFOLOGIA

Na arterite de células gigantes, as alterações patológicas são notoriamente separadas ao longo do comprimento dos vasos afetados. Os segmentos arteriais acometidos apresentam espessamento nodular da íntima (e tromboses ocasionais) que reduzem o diâmetro do lúmen vascular, favorecendo a isquemia distal. As lesões clássicas exibem **inflamação granulomatosa** na parte interior da média em torno da membrana elástica interna; há infiltração de linfócitos e macrófagos, células gigantes multinucleadas e **fragmentação da lâmina elástica interna** (Fig. 9-23). Em até 25% dos

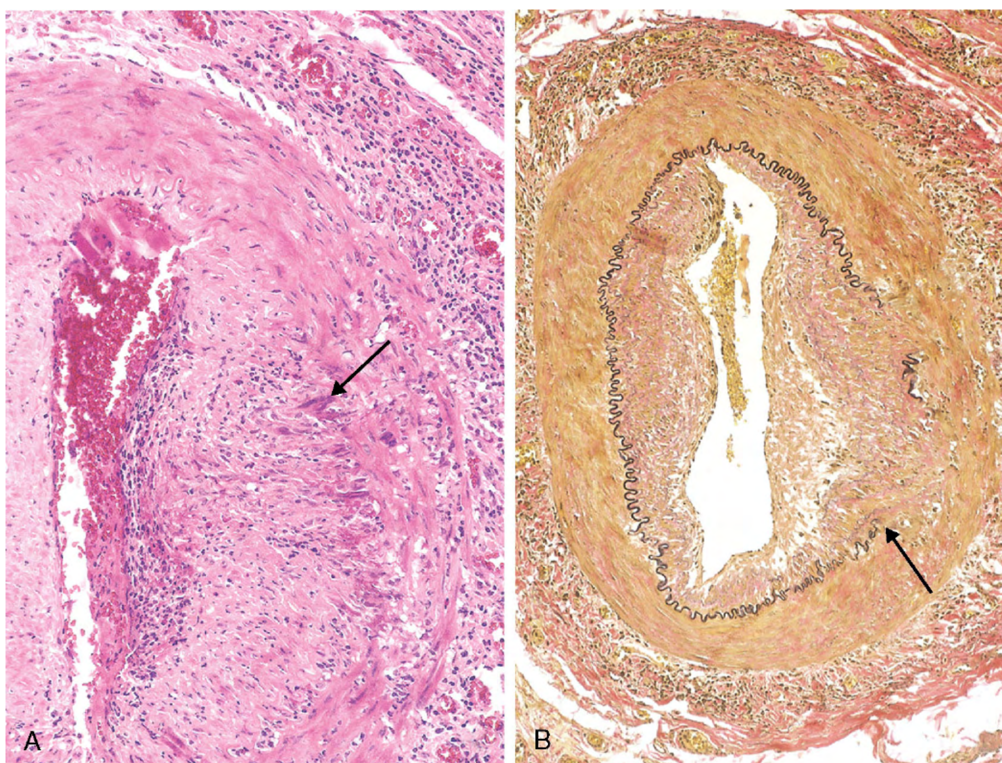


Figura 9-23 Arterite temporal (de células gigantes). **A,** Coloração por H&E de corte da artéria temporal exibindo células gigantes próximas à membrana elástica interna fragmentada (*seta*), juntamente com inflamação na média e na adventícia. **B,** Tecido elástico corado para demonstrar destruição focal da membrana elástica interna (*seta*) em associação com a média atenuada e cicatriz (H&E, hematoxilina e eosina).

casos, os granulomas e as células gigantes estão ausentes, e as lesões exibem apenas panarterite inespecífica com presença de infiltrado misto. A cicatrização é marcada por presença de fibrose, na média e na adventícia, e espessamento da camada íntima. Caracteristicamente, as lesões em diferentes estágios de desenvolvimento são encontradas dentro da mesma artéria.

Características Clínicas da Arterite de Células Gigantes

A arterite temporal é rara antes dos 50 anos de idade. Os sinais e sintomas podem ser vagos e constitucionais — febre, fadiga, perda de peso — ou incluir dor facial ou cefaleia, que é mais intensa ao longo do curso da artéria temporal superficial, a qual é dolorosa à palpação. Os sintomas oculares (associados ao envolvimento da artéria oftálmica) aparecem abruptamente em cerca de 50% dos pacientes; eles variam de diplopia a completa perda da visão. O diagnóstico correto depende de biópsia e de exame histológico adequado, já que o envolvimento da arterite temporal é irregular, e resultado negativo da biópsia não exclui o diagnóstico. As terapias que adotam corticosteroides ou anti-TNF são eficazes.

Arterite de Takayasu

A arterite de Takayasu é uma vasculite granulomatosa das artérias de médio e grande calibre *caracterizada, principalmente, por apresentar distúrbios oculares e acentuado enfraquecimento dos pulsos nas extremidades superiores* (daí o nome alternativo, *doença sem pulso*). Esse transtorno se manifesta por *cicatrização transmural e espessamento da aorta — particularmente o arco aórtico e os grandes vasos —, com acentuado estreitamento luminal dos principais vasos ramificados* (Fig. 9-24). As lesões da aorta podem apresentar características clínicas e histopatológicas semelhantes às da aortite de células gigantes. De fato, a distinção entre essas duas entidades é realizada na maioria das vezes com base na idade do paciente; aqueles com idade superior a 50 anos são diagnosticados como portadores de aortite de células gigantes, e os mais jovens como portadores de aortite de Takayasu. Embora, historicamente, tenha se associado à etnia japonesa e a certos haplótipos do HLA, a aortite de Takayasu possui distribuição global. Os mecanismos autoimunes são os prováveis fatores etiológicos dessa entidade.

MORFOLOGIA

A arterite de Takayasu classicamente acomete o arco e os vasos aórticos que dele emergem; no entanto, um terço dos casos envolve o restante da aorta e suas ramificações. Ocasionalmente, o acometimento da raiz da aorta provoca dilatação e insuficiência valvar aórtica. **As artérias pulmonares estão envolvidas em 50% dos pacientes, sendo que as artérias renais e coronárias também podem ser afetadas.** O lúmen vascular dos grandes vasos pode ser acentuadamente estreitado ou até mesmo obliterado (Fig. 9-24, A e B), estreitamento que explica a fraqueza das extremidades superiores e os tênues pulsos carotídeos. Os achados histológicos (Fig. 9-24, C) variam de infiltrados inflamatórios mononucleares na adventícia e manguito perivascular dos *vasa vasorum* a intensa inflamação transmural mononuclear e inflamação granulomatosa repleta de células gigantes e necrose em trechos da média. A inflamação está associada a espessamento irregular da parede do vaso, hiperplasia da íntima e fibrose da camada adventícia.

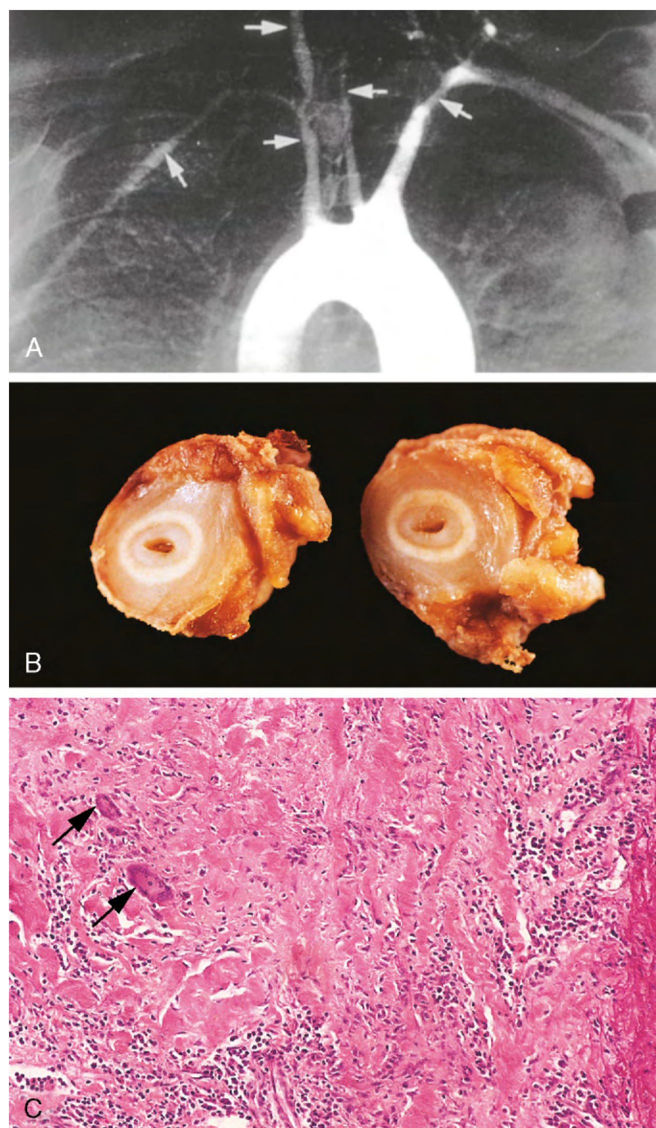


Figura 9-24 Artetite de Takayasu. **A,** Angiograma do arco aórtico com contraste exibindo redução do fluxo dos grandes vasos e estreitamento das artérias braquiocefálica, carótida e subclávia (*seta*). **B,** Corte transversal da artéria carótida direita do paciente mostrado em **A,** demonstrando acentuado espessamento da íntima e estreitamento luminal. Os círculos brancos correspondem à parede original do vaso, e o núcleo interno castanho representa a área hiperplásica da íntima. **C,** Vista histológica da aortite de Takayasu ativa ilustrando a destruição e a fibrose da média arterial associada ao infiltrado inflamatório mononuclear e células gigantes (*seta*).

Características Clínicas da Aortite de Takayasu

Os sinais e sintomas iniciais geralmente são inespecíficos, incluindo fadiga, perda de peso e febre. Com a progressão da aortite, aparecem os sinais e sintomas vasculares que dominam o quadro clínico. Eles incluem redução da pressão arterial e pulso mais fraco na extremidade superior, déficits neurológicos e distúrbios oculares, incluindo defeitos no campo visual, hemorragias da retina e cegueira total. A doença da aorta distal pode manifestar-se como claudicação na perna, e o envolvimento da artéria pulmonar pode causar hipertensão pulmonar. O estreitamento dos óstios coronarianos pode evoluir para infarto do miocárdio, e o acometimento das artérias renais provoca hipertensão arterial sistêmica em aproximadamente metade dos pacientes acometidos. A evolução da doença é variável. Em

alguns casos, há progressão rápida, enquanto outros entram em estágio quiescente após 1-2 anos. Embora com déficits visuais ou neurológicos, a sobrevivência de longo prazo ainda é possível.

Poliarterite Nodosa

A poliarterite nodosa (PAN) é uma vasculite sistêmica das *artérias musculares de pequeno ou médio calibre* que normalmente envolve os vasos renais e viscerais, não afetando a circulação pulmonar. Essa vasculite não está associada aos ANCAs, mas um terço dos pacientes acometidos possui hepatite B crônica, que favorece a formação e a deposição de imunocomplexos contendo antígenos da hepatite B nos vasos afetados. Todavia, a causa ainda é incerta no restante do casos.

MORFOLOGIA

O PAN clássico é uma **inflamação necrosante transmural segmentar das artérias de pequeno a médio calibre**, muitas vezes com trombose associada. Os vasos dos rins, coração, fígado e trato gastrointestinal são afetados em ordem decrescente de frequência. As lesões, usualmente, acometem apenas uma parte da circunferência dos vasos e possuem predileção por pontos de ramificações. O comprometimento da perfusão dos tecidos pode ocasionar a formação de úlcera, infarto, atrofia isquêmica ou hemorragia na distribuição dos vasos afetados. O processo inflamatório também enfraquece a parede das artérias, favorecendo a ruptura ou o desenvolvimento de aneurisma.

Durante a fase aguda, há inflamação transmural com presença de células inflamatórias mistas constituídas por neutrófilos e mononucleares, frequentemente acompanhada por **necrose fibrinoide** e trombose luminal (Fig. 9-25). Lesões crônicas exibem espessamento fibroso da parede do vaso com extensão para a camada adventícia. Caracteristicamente, **todos os estágios de atividade** (do inicial ao tardio) **coexistem** em diferentes vasos ou até mesmo dentro do mesmo vaso, sugerindo agressões patogênicas constantes e recorrentes.

Características Clínicas da PAN

A PAN é uma doença que acomete principalmente adultos jovens, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária. O curso clínico pode variar desde agudo a crônico, mas é frequentemente episódico, com longos intervalos sem sintomatologia. Os achados sistêmicos — mal-estar, febre e perda de peso — são inespecíficos, e o envolvimento vascular é amplamente disperso, de forma que as manifestações clínicas sejam variadas e desafiadoras. A apresentação "clássica" pode envolver a combinação do aumento brusco de hipertensão devida ao acometimento da artéria renal, dor abdominal e melena, causada por lesões vasculares gastrointestinais, dores musculares difusas e neurite periférica, que afeta predominantemente os nervos motores. O envolvimento da artéria renal costuma ser proeminente e constitui uma das principais causas de morte nesses pacientes. Sem tratamento, a doença é normalmente fatal; no entanto, com a terapia imunossupressora, remissão ou cura ocorre em 90% dos casos.

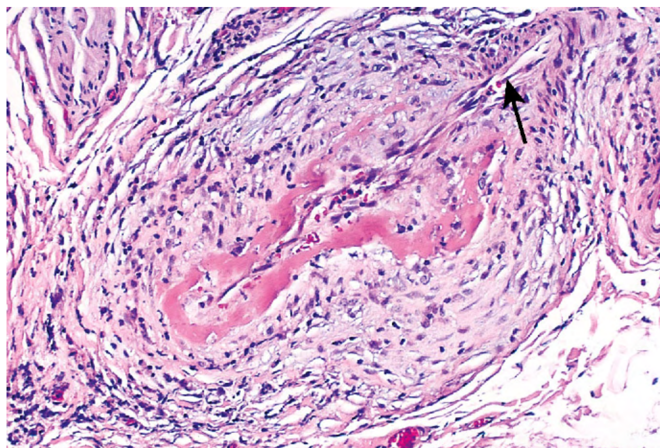


Figura 9-25 Poliarterite nodosa associada à necrose fibrinoide segmental e oclusão trombótica da pequena artéria. Nota-se que parte do vaso (superior à direita, *seta*) não está envolvida.

(Cortesia de Sidney Murphree, MD, Departament os Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Doença de Kawasaki

A doença de Kawasaki é aguda, febril, geralmente autolimitada, afeta lactentes e crianças (80% dos pacientes têm menos de quatro anos de idade) e está associada à arterite, principalmente, dos vasos de médio e grande calibre. *Seu significado clínico é decorrente do envolvimento das artérias coronarianas.* A arterite coronariana pode originar aneurismas que se rompem ou trombosam, resultando em infarto do miocárdio. Originalmente descrita no Japão, a doença tornou-se reconhecida nos Estados Unidos e em outros países.

Em pessoas geneticamente suscetíveis, uma variedade de agentes infecciosos (virais) foi postulada como desencadeadores da doença. A vasculite pode resultar de resposta de hipersensibilidade do tipo tardia dirigida como reação cruzada contra antígenos vasculares novos (recentemente descobertos). A produção subsequente de citocinas e a ativação de células B policlonais resultam na formação de autoanticorpos contra células endoteliais e musculares lisas, que precipitam a vasculite.

MORFOLOGIA

A vasculite é semelhante àquela observada na poliarterite nodosa. Nota-se denso infiltrado inflamatório transmural, embora a necrose fibrinoide seja usualmente menos proeminente do que na poliarterite nodosa. A vasculite aguda normalmente regride espontaneamente ou em resposta ao tratamento, mas a formação do aneurisma devido a danos na parede vascular pode ocorrer. Como em outras arterites, a resolução da lesão resulta em espessamento obstrutivo da íntima. Alterações patológicas fora do sistema cardiovascular raramente são significativas.

Características Clínicas da Doença de Kawasaki

A doença de Kawasaki tipicamente manifesta-se por eritema e vesiculação na mucosa conjuntiva e oral, edema nas mãos e pés, eritema das palmas e plantas, *rash* descamativo e aumento de linfonodos cervicais (denominada também *síndrome dos linfonodos mucocutâneos*). Aproximadamente 20% dos pacientes não tratados desenvolvem sequelas cardiovasculares, variando de arterites coronarianas assintomáticas a ectasia arterial coronariana, aneurismas da grande artéria coronária (7-8 mm de diâmetro) com ruptura ou trombose, infarto do miocárdio ou morte súbita. A terapia utilizando imunoglobulina endovenosa e aspirina reduz a taxa de doença arterial coronariana sintomática para aproximadamente 4%.

Poliangiite Microscópica

A poliangiite microscópica é uma *vasculite necrosante que afeta geralmente capilares, bem como pequenas arteríolas e vênulas.* Também é conhecida como *vasculite de hipersensibilidade* ou

leucocitoclástica. Contrariamente à poliarterite nodosa, todas as lesões de poliangiite microscópica tendem a ser da mesma idade em qualquer paciente. Pele, membranas mucosas, pulmões, cérebro, coração, trato gastrointestinal, rins e todos os músculos podem ser afetados; *glomerulonefrite necrosante* (encontrada em 90% dos pacientes) *e capilarite pulmonar são achados comuns*. A angiite microscópica pode ser uma característica de diversas alterações imunológicas, como púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mista essencial ou vasculite associada às patologias do tecido conjuntivo.

Em alguns casos, a resposta dos anticorpos tem sido implicada com antígenos como medicamentos (p. ex., penicilina), microrganismos (p. ex., estreptococos), proteínas heterólogas ou proteínas tumorais. Essas reações podem resultar na deposição de imunocomplexos ou desencadear respostas imunes secundárias (p. ex., o desenvolvimento de ANCAs) que são patogênicas. De fato, a maioria dos casos está associada a MPO-ANCA. O recrutamento e a ativação dos neutrófilos nos leitos vasculares afetados, provavelmente, são responsáveis pelas manifestações da doença.

MORFOLOGIA

A poliangiite microscópica é caracterizada por **necrose fibrinoide segmentar da média com lesão necrosante transmural focal**; a inflamação granulomatosa está ausente. Essas lesões assemelham-se às da poliarterite nodosa; no entanto, não afetam as artérias de médio e grande calibre, de modo que os infartos macroscópicos são incomuns. Em algumas áreas (tipicamente em vênulas pós-capilares), apenas são encontradas infiltração e fragmentação de neutrófilos, sugerindo o nome **vasculite leucocitoclástica** (Fig. 9-26, A). Embora as imunoglobulinas e os componentes do sistema complemento possam estar presentes em lesões iniciais de pele, muitas são "pauci-imunes" (ou seja, exibem pouca ou nenhuma imunoglobulina).

Manifestações Clínicas da Poliangiite Microscópica

Dependendo do leito vascular envolvido, as principais características clínicas incluem hemoptise, hematúria, proteinúria, dor ou sangramento abdominal, dor ou fraqueza muscular e púrpura cutânea palpável. Com exceção dos pacientes com acometimento dos rins ou do SNC, a terapia imunossupressora e a remoção do agente agressor induzem a remissão prolongada.

Granulomatose de Wegener

A granulomatose de Wegener é uma vasculite necrosante caracterizada por uma tríade específica de achados:

- *Granulomas* no pulmão e/ou trato respiratório superior (ouvido, nariz, seios da face e garganta)
- *Vasculite* afetando os vasos de pequeno a médio calibre (capilares, vênulas, arteríolas e artérias), sendo mais proeminente no pulmão e no trato respiratório superior
- *Glomerulonefrite*

A forma "limitada" da doença pode estar restrita ao trato respiratório. Por outro lado, a forma generalizada pode afetar olhos, pele e outros órgãos, e notavelmente o coração. Clinicamente, essa entidade se assemelha à poliarterite nodosa, com a característica adicional de comprometimento do trato respiratório.

A granulomatose de Wegener é iniciada como resposta de hipersensibilidade mediada por células contra antígenos ambientais inalados ou infecciosos. Em aproximadamente 95% dos casos estão presentes os PR3-ANCAs, que provavelmente provocam a lesão tecidual subjacente. Os PR3-ANCAs são marcadores úteis para avaliar a atividade da doença. Após o tratamento imunossupressor, os níveis de ANCA reduzem drasticamente, enquanto a sua elevação sugere sinais de recidiva.

MORFOLOGIA

As lesões do trato respiratório superior variam de sinusites granulomatosas a lesões ulcerativas no nariz, palato ou faringe; lesões pulmonares também podem apresentar extensão

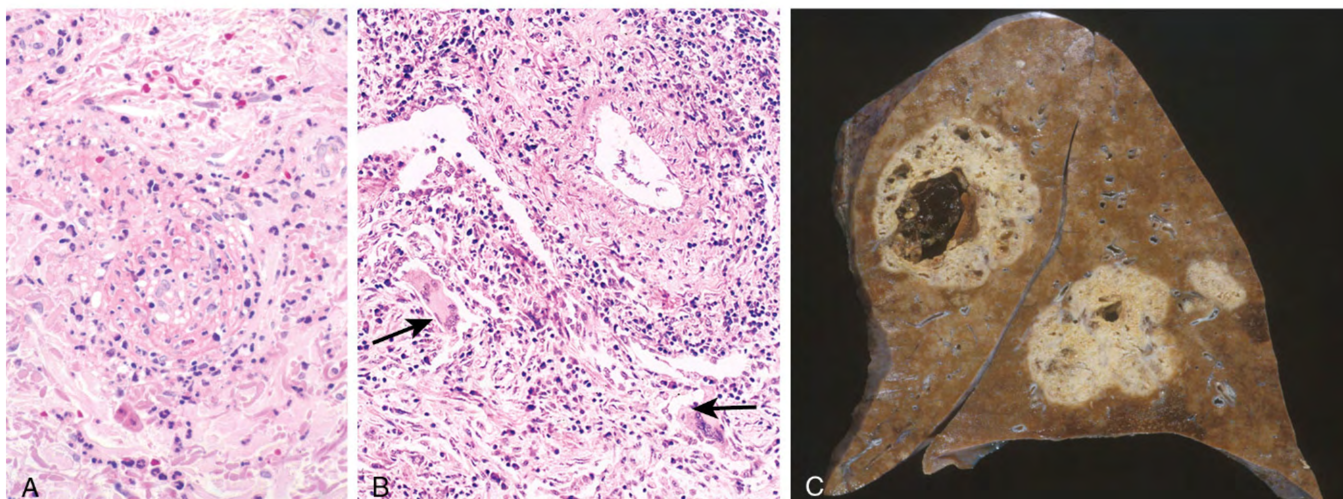


Figura 9-26 Vasculite de pequenos vasos associada à ANCA. **A,** Poliangiite microscópica (vasculite leucocitoclástica) com fragmentação de neutrófilos na parede dos vasos. **B** e **C,** Granulomatose de Wegener. **B,** Vasculites de pequena artéria com inflamação granulomatosa adjacente, incluindo células gigantes (*setas*). **C,** Pulmão de paciente com granulomatose de Wegener, demonstrando grandes lesões nodulares cavitárias no centro.

(A, Cortesia de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. C, Cortesia de Sidney Muphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

variada de infiltrado inflamatório difuso no parênquima a nódulos granulomatosos. A **vasculite granulomatosa necrosante multifocal com proliferação fibroblástica circundante** está presente (Fig. 9-26, *B*). Múltiplos granulomas podem coalescer e produzir nódulos visíveis radiograficamente com cavitação central (Fig. 9-26, *B*). A hemorragia e a hemoptise resultam da destruição dos vasos. As lesões também podem sofrer necrose e organização progressivas.

As **lesões renais** variam de leve necrose glomerular focal e trombose (**glomerulonefrite necrosante focal e segmentar**) a lesões glomerulares mais avançadas exibindo necrose difusa e proliferação de células parietais, formando crescentes epiteliais (**glomerulonefrite crescêntica**) (Capítulo 13).

Características Clínicas da Granulomatose de Wegener

O perfil do paciente acometido por essa lesão é geralmente do sexo masculino e com 40 anos de idade, embora mulheres e indivíduos de outras faixas etárias possam ser atingidos. As apresentações clínicas clássicas incluem pneumonite bilateral com nódulos e lesões cavitárias (95%), sinusite crônica (90%), ulcerações na mucosa da nasofaringe (75%) e doença renal (80%); os pacientes com envolvimento renal de baixo grau podem apresentar hematúria e proteinúria responsiva à terapia, enquanto a doença mais grave pode evoluir para insuficiência renal rapidamente progressiva. *Rash* cutâneo, mialgia, acometimento articular, neurite e febre também podem estar presentes. Caso a granulomatose não seja tratada, a taxa de mortalidade em um ano é de 80%. O tratamento com esteroides, ciclofosfamida, inibidores de TNF e anticorpos anticélulas B (rituximabe) tem melhorado consideravelmente esse quadro. A maioria dos pacientes com granulomatose de Wegener sobrevive, entretanto, continuam sujeitos a um risco elevado de sofrer recidiva, que pode evoluir para insuficiência renal.

Síndrome de Churg-Strauss

A síndrome de Churg-Strauss (também conhecida como granulomatose ou angiite alérgica) é uma *vasculite necrosante dos pequenos vasos, classicamente associada à asma, à rinite alérgica, ao infiltrado pulmonar, à eosinofilia periférica, aos granulomas necrosantes vasculares e à marcante infiltração dos vasos e tecido perivascular por eosinofilia*. É uma doença rara que afeta um em um milhão de indivíduos. Acometimento cutâneo (com púrpuras palpáveis), hemorragia gastrointestinal e doença renal (principalmente como glomeruloesclerose focal e segmentar) são as principais manifestações dessa síndrome. Os infiltrados eosinofílicos no miocárdio produzem citoxicidade que favorece a miocardiopatia; o coração está afetado em 60% dos pacientes, sendo o maior responsável pela morbidade e mortalidade dessa síndrome.

A síndrome de Churg-Strauss pode resultar da "hiper-responsividade" a um estímulo alérgico inócuo. O MPO-ANCA está presente na minoria dos casos, sugerindo que essa patologia seja patogenicamente heterogênea. As lesões vasculares diferem da poliarterite nodosa e da poliangiite devido à presença de *granulomas e eosinófilos.*

Tromboangiite Obliterante (Doença de Buerger)

A tromboangiite obliterante (*doença de Buerger*) é um distúrbio distinto que frequentemente resulta em severa insuficiência vascular e grangrena das extremidades. Caracteriza-se por inflamação aguda e crônica focal das pequenas e médias artérias, especialmente a tibial e a radial, associadas à trombose, e, ocasionalmente, extensão secundária para as veias e nervos adjacentes. Essa doença ocorre quase exclusivamente em tabagista inveterado e se desenvolve antes dos 35 anos de idade.

A etiologia é desconhecida; no entanto, acredita-se que a lesão endotelial seja causada por toxicidade direta ou pelo composto reativo do tabaco, podendo modificar os constituintes da parede do vaso e induzir uma resposta imune. De fato, a maioria dos pacientes com doença de Buerger é hipersensível aos extratos do tabaco. A predileção genética é sugerida devido ao aumento na prevalência de determinados grupos étnicos (israelenses, do subcontinente indiano, japoneses) e associação a certos haplótipos HLA.

MORFOLOGIA

A tromboangiite obliterante caracteriza-se por **acentuada vasculite transmural segmentar aguda e crônica de pequenas e médias artérias**, predominantemente nas extremidades. Nos estágios iniciais, achados como infiltrado inflamatório misto acompanhado de trombose luminal e pequenos **microabscessos** cercados por inflamação granulomatosa podem estar presentes (Fig. 9-27). A inflamação também pode se estender para veias e nervos contíguos (raro em outras formas de vasculite). Com o passar do tempo, os trombos são organizados e recanalizados, e, eventualmente, as artérias e as estruturas adjacentes são envolvidas por tecido fibroso.

Manifestações Clínicas da Doença de Buerger

As manifestações clínicas iniciais são fenômeno de Raynaud induzido pelo frio, dor no peito do pé induzida pelo exercício (*claudicação do peito do pé*) e flebite nodular superficial (inflamação venosa). A insuficiência vascular dessa doença tende a ser acompanhada por dor severa — mesmo em repouso — relacionada com o acometimento neural. Úlceras crônicas das extremidades podem se desenvolver e, com o passar do tempo (às vezes precipitadamente), resultar em gangrena característica. A abstinência do cigarro nos estágios iniciais

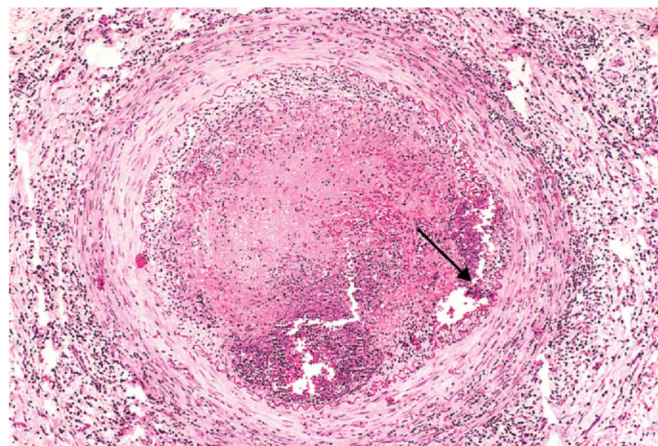


Figura 9-27 Tromboangiite obliterante (doença de Buerger). O lúmen está ocluído por trombo contendo abscesso (*seta*) e a parede do vaso está infiltrada por leucócitos.

da doença costuma amenizar outros ataques; no entanto, caso haja lesões vasculares presentes, essa resposta não pode ser amenizada.

Vasculite Associada a Outras Doenças Não Infecciosas

A vasculite semelhante à angiite hipersensitiva ou à PAN clássica pode estar associada a muitas doenças, como tumores malignos e distúrbios imunológicos, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolipídio e púrpura de Henoch-Schönlein. A *vasculite reumatoide* pode ocorrer em pacientes com quadro severo de artrite reumatoide de longa duração, causando aortite clinicamente significativa, porém tipicamente afeta artérias de pequeno e médio calibre, resultando em infarto visceral. A associação da vasculite a doenças específicas pode ter implicação terapêutica importante. Por exemplo, embora o complexo imune clássico *da vasculite do lúpus* e da síndrome do anticorpo antifosfolipídio sejam morfologicamente semelhantes, é necessária a terapia com anti-inflamatórios no lúpus; por outro lado, é indicado tratamento com anticoagulante na síndrome do anticorpo antifosfolipídio.

Vasculite Infecciosa

A arterite localizada pode ser causada pela invasão direta de agentes infecciosos, geralmente bactérias e fungos, especialmente espécies de *Aspergillus* e *Mucor* spp. A invasão vascular pode fazer parte de uma infecção tecidual generalizada (p. ex., pneumonia bacteriana ou adjacente a abscesso), ou — menos comumente — originar-se da semeadura hematogênica de bactérias durante a septicemia ou embolização da endocardite infecciosa.

As infecções vasculares podem enfraquecer as paredes arteriais e culminar em *aneurismas micóticos* (anteriormente descritos) ou induzir trombose e infarto. Desse modo, a inflamação dos vasos na meningite bacteriana causa trombose e infarto, que podem se estender para a subaracnoide e parênquima cerebral.

RESUMO

Vasculites

- A vasculite é definida como uma inflamação na parede dos vasos; está relacionada com manifestações sistêmicas (febre, mal-estar, mialgias e artralgias) e disfunção orgânica, que são dependentes do padrão de comprometimento vascular.
- As infecções podem originar vasculite, no entanto, há comumente um envolvimento imunológico de base, como a deposição de imunocomplexos, anticorpos antineutrófilos (ANCAs) ou anticorpos anticélulas endoteliais.
- Diferentes formas de vasculite tendem a afetar os vasos de localização e calibres específicos (Fig. 9-22).

DISTÚRBIOS DA HIPER-REATIVIDADE DOS VASOS SANGUÍNEOS

Vários distúrbios são caracterizados por vasoconstrição exagerada ou inapropriada dos vasos sanguíneos.

Fenômeno de Raynaud

O *fenômeno de Raynaud* resulta de acentuada vasoconstrição das artérias e arteríolas nas extremidades, em especial, nos dedos das mãos e dos pés, lóbulos da orelha e lábios. O fluxo sanguíneo restrito induz palidez ou cianose paroxística; caracteristicamente, os dedos afetados mostram alterações de cor "vermelho-branco-azul" da parte mais proximal para a mais distal, correlacionando-se com vasodilatação proximal, vasoconstricção central e cianose mais distal, respectivamente. O fenômeno de Raynaud pode ser uma entidade primária ou secundária a outras doenças.

O *fenômeno de Raynaud primário* (previamente conhecido como doença de Raynaud) caracteriza-se por resposta exagerada vasomotora central e local ao frio ou a emoção; afeta 3-5% da população em geral, sendo mais prevalente em mulheres jovens. As alterações estruturais nas paredes arteriais estão ausentes, exceto no estágio tardio, quando o espessamento da íntima está presente. A evolução do quadro é benigna, mas casos de longa duração resultam em atrofia cutânea, dos tecidos subcutâneos e dos músculos. A presença de úlcera e gangrena isquêmica é rara.

No *fenômeno de Raynaud secundário,* a insuficiência vascular é decorrente de doença arterial causada por outras entidades, como lúpus eritematoso, esclerodermia, doença de Buerger ou até aterosclerose. De fato, esse fenômeno pode ser a primeira manifestação de tais condições; logo, todos os pacientes portadores devem ser investigados para doenças secundárias.

Vasoespasmo do Vaso do Miocárdio

A constrição excessiva das artérias ou arteríolas pode causar isquemia, e o vasoespasmo persistente resulta em infarto tecidual. Além da hiper-reatividade intrínseca das células musculares lisas da média, conforme descrito anteriormente na doença de Raynaud primária, os níveis elevados dos mediadores vasoativos podem favorecer a contração vascular prolongada. Os agentes podem ser de origem endógena (p. ex., adrenalina liberada por feocromocitoma) ou exógena (cocaína ou fenilefrina). Hormônios tireoidianos elevados provocam efeito semelhante por aumentarem a sensibilidade dos vasos a catecolaminas circulantes, enquanto autoanticorpos e células T na esclerodermia (Capítulo 4) resultam em instabilidade e vasoespasmo vascular. Em alguns indivíduos suscetíveis, o estresse psicológico intenso e a liberação de catecolaminas causam vasoespasmo patológico.

O infarto do miocárdio ocorre quando o vasoespasmo nas artérias cardíacas ou no leito arteriolar (denominado *Raynaud cardíaco*) for de suficiente duração (20-30 minutos). Níveis elevados de catecolaminas também aumentam a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio, exacerbando a isquemia e, consequentemente, evoluindo para o quadro de vasoespasmo. A evolução do quadro pode ser morte súbita (provavelmente causada por arritmia fatal) ou miocardiopatia isquêmica dilatada — denominada *miocardiopatia de Takotsubo* (também conhecida por "síndrome do coração partido" devido à associação com emoções fortes). Os achados histológicos nos casos agudos são áreas microscópicas de necrose caracterizada por hipercontração dos miócitos (*necrose em banda de contração*) (Capítulo 10); nos casos subagudos e crônicos, focos microscópicos de tecido de granulação e/ou cicatriz podem estar presentes.

VEIAS E LINFÁTICOS

Veias varicosas e flebotrombose/tromboflebite são responsáveis por aproximadamente 90% dos casos de doenças venosas clinicamente relevantes.

Varicosidades das Veias das Extremidades

As veias varicosas são anormalmente dilatadas e tortuosas, produzidas por aumento crônico da pressão intraluminal e enfraquecimento da parede dos vasos. As *veias superficiais* superiores e inferiores da perna estão tipicamente envolvidas. Aproximadamente 20% dos homens e um terço das mulheres desenvolvem varizes nas extremidades. A obesidade aumenta o risco, entretanto, a maior incidência em mulheres é reflexo da elevação prolongada da pressão venosa causada pela compressão da veia cava inferior pelo útero durante a gravidez. É válido ressaltar que existe tendência familiar para as varicosidades prematuras.

Características Clínicas das Veias Varicosas

A dilatação varicosa torna as válvulas venosas incompetentes e promove a estase na extremidade inferior, congestão, edema, dor e trombose. As sequelas mais incapacitantes incluem edema persistente da extremidade e alterações cutâneas isquêmicas secundárias, incluindo *dermatite de estase* e *ulcerações*. A cicatrização inadequada e a infecção concomitante causam como consequências as *úlceras varicosas* crônicas. Notavelmente, *o embolismo das veias superficiais é muito raro, entretanto, êmbolos nas veias profundas trombosadas são relativamente frequentes* (Capítulo 3).

Varicosidades em Outros Sítios

As dilatações venosas em outras duas localizações merecem destaque especial:

- *Varizes esofágicas*. A cirrose hepática (e, menos frequentemente, a obstrução da veia porta ou trombose da veia hepática) causa hipertensão da veia porta (Capítulo 15). Essa hipertensão promove a abertura dos *shunts* portossistêmicos, que aumenta o fluxo sanguíneo no interior das veias na junção gastroesofágica (formando *varizes esofágicas*), no reto (*hemorroidas*) e nas veias periumbilicais da parede do abdome (*cabeça de medusa*). As varizes esofágicas são as mais importantes, visto que sua ruptura pode evoluir para maciça (até fatal) hemorragia gastrointestinal alta.
- As *hemorroidas* são dilatações varicosas do plexo venoso na junção anorretal, que resultam de prolongada congestão vascular pélvica associada à gravidez ou constipação crônica. As hemorroidas são fonte de sangramento e estão propensas a trombosar e formar úlcera dolorosa.

Tromboflebite e Flebotrombose

A trombose nas veias profundas da perna representa mais de 90% dos casos de tromboflebite e flebotrombose. Esses dois termos são designações amplamente intercambiáveis para trombose venosa e inflamação. Outros sítios de formação dos trombos são o plexo venoso periprostático em homens e o plexo venoso pélvico em mulheres, bem como as grandes veias no cérebro e nos seios durais (especialmente na infecção ou inflamação). Infecções no peritônio abrangendo peritonite, apendicite, salpingite e abscessos pélvicos, bem como condições associadas à hipercoagulabilidade (p. ex., policitemia vera) (Capítulo 11) favorecem a trombose na veia porta.

O principal fator de risco para a trombose venosa profunda das pernas (TVP) é a *imobilização prolongada com formação de estase venosa*. Esse fenômeno pode ocorrer quando em repouso prolongado no leito ou sentado durante muito tempo em avião ou automóvel. O estado pós-operatório é outro fator de risco independente para a TVP, como insuficiência cardíaca congestiva, gravidez, uso de anticoncepcional oral e obesidade. Defeitos hereditários nos fatores de coagulação (Capítulo 3) apresentam maior predisposição a desenvolver tromboflebite. Os trombos venosos podem resultar da produção de fatores pró-coagulantes nos tumores malignos (Capítulo 5). O quadro de hipercoagulabilidade resultante pode manifestar-se com formação de trombos efêmeros em diferentes leitos vasculares e épocas, o que é denominado *tromboflebite migratória* ou *síndrome de Trousseau*.

Os trombos na perna tendem a produzir poucos ou alguns sinais e sintomas confiáveis. As manifestações locais, quando presentes, caracterizam-se por edema distal, cianose, dilatação das veias superficiais, calor, sensibilidade, vermelhidão, inchaço e dor. Em muitos casos, a dor pode ser provocada por pressão sobre as veias afetadas, aperto nos músculos da panturrilha ou dorsiflexão forçada do pé (*sinal de Homan*). Entretanto, os sinais frequentemente estão ausentes, em especial nos indivíduos acamados, sendo que a *ausência desses achados não exclui a presença de TVP*.

A embolia pulmonar é uma comum e séria complicação clínica da TVP (Capítulo 3), resultando da fragmentação ou destacamento do trombo venoso. Em muitos casos, a primeira manifestação de tromboflebite é a embolia pulmonar. Dependendo do tamanho e do número de êmbolos, o resultado pode variar de nenhum sintoma ao óbito.

Síndromes da Veia Cava Superior e Inferior

A *síndrome da veia cava superior* geralmente é causada por neoplasias que comprimem ou invadem a veia cava superior, como o carcinoma broncogênico ou linfoma do mediastino. A obstrução produz uma característica clínica complexa que consiste em marcante dilatação das veias da cabeça, pescoço e membros superiores, além de cianose. Os vasos pulmonares também podem ser comprimidos e ocasionar dificuldade respiratória.

A *síndrome da veia cava inferior* pode ser causada por neoplasias que comprimem ou invadem a veia cava inferior ou por um trombo nas veias hepáticas, renais ou das extremidades inferiores, que se propaga superiormente. Determinadas neoplasias — principalmente o carcinoma hepatocelular e o de células renais — exibem notável tendência a crescer dentro das veias, podendo ocluir a veia cava inferior. A obstrução induz acentuado edema nas extremidades inferiores, distensão das veias colaterais superficiais do abdome inferior e — com o envolvimento da veia renal — grau acentuado de proteinúria.

Linfangite e Linfedema

Os transtornos primários dos vasos linfáticos são extremamente incomuns. Mais comumente, os vasos linfáticos são acometidos por inflamação, infecção ou processos malignos secundários.

Linfangite refere-se a um processo inflamatório agudo causado por propagação bacteriana nos vasos linfáticos, conforme discutido no Capítulo 2. Clinicamente, os vasos linfáticos inflamados exibem *estrias subcutâneas eritematosas e dolorosas*, frequentemente associadas ao aumento de volume nos linfonodos de drenagem (*linfadenite aguda*). Caso as bactérias não permaneçam contidas nos linfonodos poderão invadir a circulação venosa e resultar em bacteremia ou sepse.

O *linfedema primário* pode ocorrer como defeito congênito isolado (linfedema congênito simples) ou relacionado com a *doença de Milroy familiar* (*linfedema congênito heredofamiliar*), que causa

agenesia ou hipoplasia do sistema linfático. O *linfedema secundário ou obstrutivo* é caracterizado pelo acúmulo de líquido intersticial decorrente da obstrução de um linfonodo previamente normal, obstrução que pode resultar de vários distúrbios ou condições:

- Tumores envolvendo os canais linfáticos ou os linfonodos regionais
- Procedimento cirúrgico que remove grupos regionais de linfonodos (p. ex., linfonodos axilares na mastectomia radical)
- Fibrose pós-radiação
- Filaríase
- Trombose pós-inflamação e formação de cicatriz

Independentemente da causa, o linfedema aumenta a pressão hidrostática nos vasos linfáticos distais e causa o edema. A persistência do edema pode favorecer a deposição de MEC e fibrose, produzindo *endurecimento acentuado* ou aspecto de "*casca de laranja*" da pele sobrejacente. Eventualmente, a perfusão tecidual inadequada pode ocasionar ulceração na pele. A ruptura dos vasos linfáticos dilatados, secundariamente à obstrução por infiltração tumoral, resulta em acúmulos de linfa em vários espaços, sendo designada *ascite quilosa* (abdome), *quilotórax* ou *quilopericárdio*.

TUMORES

Os tumores dos vasos sanguíneos e linfáticos variam de hemangiomas benignos a lesões localmente agressivas, que metastatizam com pouca frequência; por outro lado, os angiossarcomas são neoplasias geralmente raras e de alto grau de malignidade (Tabela 9-4). Os tumores primários dos grandes vasos (aorta, artéria pulmonar e veia cava) são extremamente raros e, em sua maioria, são sarcomas. As malformações congênitas ou do desenvolvimento e as proliferações vasculares reativas não neoplásicas (p. ex., *angiomatose bacilar*) também podem manifestar-se como lesões semelhantes a tumor.

As neoplasias vasculares podem se originar do endotélio (p. ex., hemangioma, linfangioma e angiossarcoma) ou de células que sustentam ou rodeiam os vasos (p. ex., tumor glômico).

Tabela 9-4 Classificação dos Tumores Vasculares e Condições Semelhantes a Tumores

Neoplasias Benignas, Condições do Desenvolvimento e Adquiridas
Hemangioma
Hemangioma capilar
Hemangioma cavernoso
Granuloma piogênico
Linfangioma
Linfangioma simples (capilar)
Linfangioma cavernoso (higroma cístico)
Tumor glômico
Ectasias vasculares
Nevo flâmeo
Telangiectasia em aranha (aranha arterial)
Telangiectasias hemorrágicas hereditárias (doença de Osler-Weber-Rendu)
Proliferações vasculares reativas
Angiomatose bacilar
Neoplasias de Grau Intermediário
Sarcoma de Kaposi
Hemangioendotelioma
Neoplasia maligna
Angiossarcoma

Embora um hemangioma benigno seja facilmente distinguido de um angiossarcoma anaplásico de alto grau, eventualmente a distinção entre tumores benignos e malignos pode ser difícil. Dessa forma, algumas regras gerais são:

- Os tumores benignos usualmente contêm óbvios canais vasculares repletos de células sanguíneas ou de linfa, que são revestidos por uma camada de células endoteliais de aspecto normal.
- As neoplasias malignas são lesões proliferativas, altamente celularizadas e com atipias celulares. Esses tumores geralmente não apresentam vasos organizados, e a confirmação da origem endotelial pode requerer o auxílio da técnica de imuno-histoquímica, com a utilização de marcadores específicos, como o CD31 ou o fator de von Willebrand.

Como os tumores vasculares resultam de proliferação vascular desregulada, está sendo explorada a possibilidade de controlar esse crescimento através de inibidores da formação de vasos sanguíneos (fatores antiangiogênicos).

Tumores Benignos e Condições Semelhantes a Tumores

Ectasia Vascular

Ectasia é um termo genérico utilizado para caracterizar qualquer dilatação local na estrutura do vaso, enquanto *telangiectasia* é usado para referenciar uma dilatação permanente de pequenos vasos preexistentes (capilares, vênulas, arteríolas, geralmente na pele ou nas membranas mucosas) que forma lesão eritematosa distinta. Essas entidades podem ser de origem congênita ou adquirida e *não são neoplasias verdadeiras*:

- *Nevo flâmeo* ("marca de nascimento") é a forma mais comum de ectasia vascular, sendo caracterizada por lesão plana, localizada na cabeça ou no pescoço, de coloração rosa-claro a púrpura-escura, composta por vasos dilatados. Em sua maioria regride espontaneamente.
- A *mancha do vinho do Porto* é um tipo especial de nevo flâmeo. Essas lesões tendem a crescer durante a infância, espessar a pele e não demonstrar tendência a esmaecer. Tais ectasias ocorrem na distribuição do nervo trigêmeo e estão associadas à *síndrome de Sturge-Weber* (também conhecida por *angiomatose encefalotrigeminal*). Esta é uma doença congênita incomum rara, caracterizada por envolvimento de nevo facial, em mancha do vinho do Porto, angiomas venosos ipsilaterais na cortical das leptomeninges, retardo mental, convulsões, hemiplegia e radiopacidades no crânio. Assim, *extensa telangiectasia facial em criança com deficiência mental pode indicar a presença de outras malformações vasculares.*
- As *telangiectasias em aranha* são lesões vasculares não neoplásicas que se assemelham a uma aranha. Essas lesões apresentam disposição radial, muitas vezes pulsátil, das artérias ou arteríolas subcutâneas dilatadas (assemelhando-se a "pernas" de aranha) em torno de um núcleo central ("corpo" de aranha). A telangiectasia em aranha comumente ocorre na face, pescoço e parte superior do tórax, e está frequentemente associada aos estados hiperestrogênicos (p. ex., mulheres grávidas ou pacientes com cirrose).
- A *telangiectasia hemorrágica hereditária* (*doença de Osler-Weber-Rendu*) é um transtorno autossômico dominante causado por mutações nos genes que codificam os componentes do TGF-β, responsável pela via de sinalização das células endoteliais. Essas lesões são malformações vasculares compostas por capilares e veias dilatadas, e estão presentes ao nascimento. As telangiectais são amplamente distribuídas sobre a pele

e membranas mucosas orais, bem como nos tratos respiratório, gastrointestinal e urinário. As lesões podem romper-se espontaneamente, provocando epistaxe (sangramento nasal grave), sangramento gastrointestinal ou hematúria.

Hemangiomas

Os hemangiomas são tumores extremamente comuns compostos de vasos sanguíneos repletos de sangue (Fig. 9-28). Essas lesões representam 7% de todos os tumores benignos dos lactentes e crianças, estando a maioria presente desde o nascimento. Clinicamente, iniciam-se por aumento de volume, com regressão espontânea em muitos casos. Embora alguns hemangiomas possam envolver grandes regiões do corpo (*angiomatoses*) e surgir internamente, a maioria é localizada e confinada à região da cabeça e pescoço. Aproximadamente um terço das lesões internas é encontrado no fígado, e o processo de transformação maligno é raro. Diversas variantes histológicas e clínicas têm sido descritas conforme a seguir:

- O *hemangioma capilar* é a variante mais comum; acomete pele, tecidos subcutâneos e membranas mucosas da cavidade oral e labial, bem como rins, baço e fígado (Fig. 9-28, *A*). *Histologicamente*, é composto por capilares de paredes finas e estroma escasso (Fig. 9-28, *B*).
- Os *hemangiomas juvenis* (hemangiomas do tipo morango) são lesões extremamente comuns na pele de recém-nascidos (um em 200 nascimentos) e podem ser múltiplos. Eles crescem rapidamente nos primeiros meses, mas devem ficar menos visíveis depois de 1-3 anos de idade, com regressão completa aos sete anos de idade, na grande maioria dos casos.
- Os *granulomas piogênicos* são hemangiomas capilares que se manifestam como lesões pedunculadas e avermelhadas de crescimento rápido na pele, gengiva ou mucosa oral. Microscopicamente, esses granulomas se assemelham ao tecido de granulação exuberante. As lesões sangram facilmente e, muitas vezes, sofrem ulceração (Fig. 9-28, C). Aproximadamente um quarto das lesões surge após trauma e atinge tamanho de 1-2 cm em algumas semanas. A curetagem e a cauterização são geralmente procedimentos curativos. O *tumor da gravidez* (granuloma gravídico) é um granuloma piogênico que ocorre infrequentemente (1% dos pacientes) na gengiva de mulheres grávidas. Essas lesões podem regredir espontaneamente (especialmente após a gravidez) ou sofrer fibrose; no entanto, em alguns casos é necessária a excisão cirúrgica.
- Os *hemangiomas cavernosos* são compostos por grandes canais vasculares dilatados. Em comparação aos hemangiomas capilares, os *cavernosos* são mais infiltrativos, envolvem frequentemente estruturas profundas e não regridem espontaneamente. Histologicamente, a massa tumoral é bem definida, não encapsulada e composta por *grandes espaços cavernosos repletos de sangue, sendo* separados por estroma de tecido conjuntivo (Fig. 9-28, D). A trombose intravascular com calcificação distrófica associada é um achado comum. Nos casos de hemagiomas localmente destrutivos, a excisão

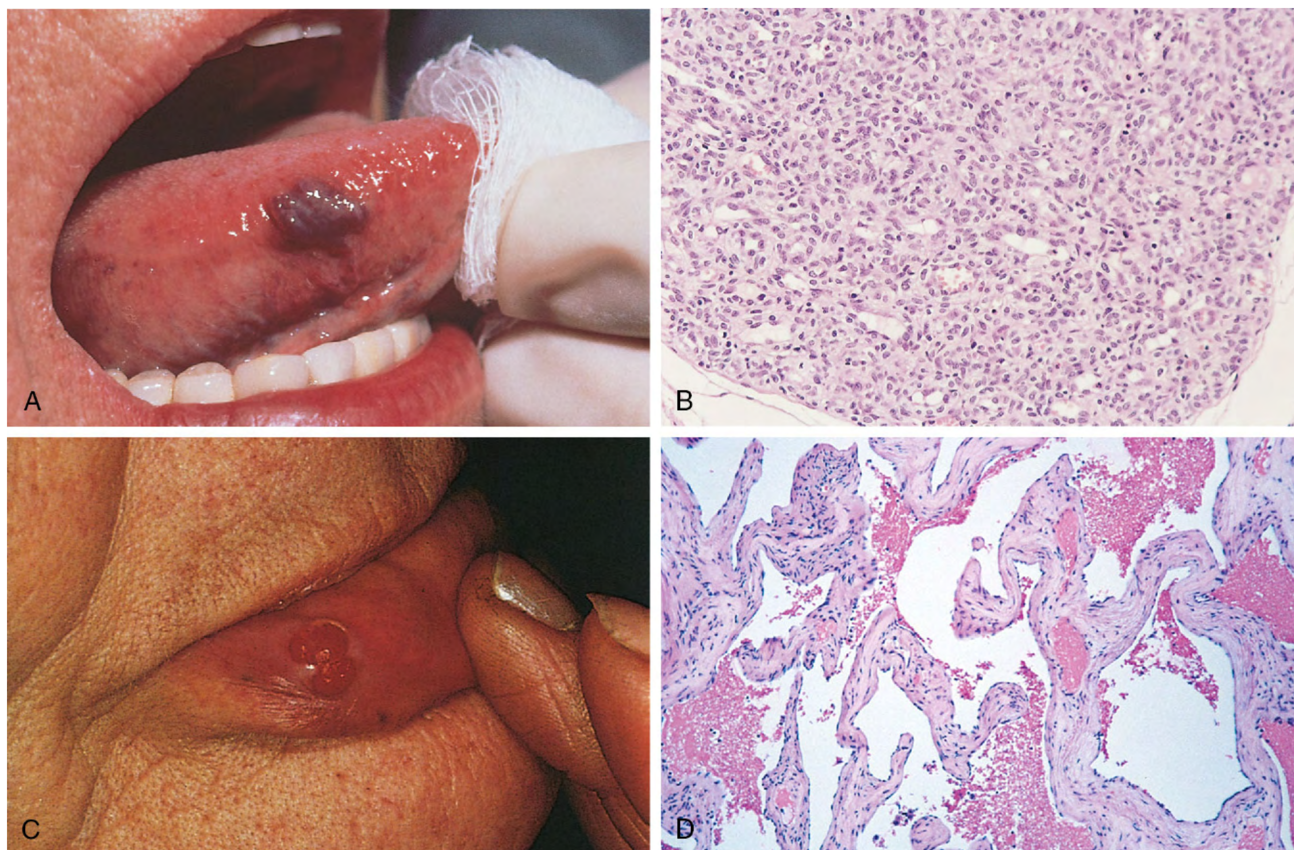


Figura 9-28 Hemangiomas. **A,** Hemangiomas da língua. **B,** Aspecto histológico de hemangioma capilar juvenil. **C,** Granuloma piogênico no lábio. **D,** Aspecto histológico do hemangioma cavernoso.

(A e D, Cortesia de John Sexton, MD, Beth Israel Hospital, Boston, Massachusetts. B, Cortesia de Christopher D.M. Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts. C, Cortesia de Thomas Rogers, MD, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

cirúrgica pode ser necessária. Na maioria dos casos, os tumores têm pouca significância clínica, entretanto, podem ser um problema estético, visto que são vulneráveis a ulceração traumática e sangramento. Além disso, quando detectados por exames de imagem, a distinção com as variantes malignas pode ser difícil. Os hemangiomas cerebrais também são tumores problemáticos, já que podem causar sintomas relacionados com a compressão dos tecidos adjacentes à ruptura. Os hemangiomas do tipo cavernoso constituem um dos componentes da *doença de von Hippel-Lindau* (Capítulo 22), na qual lesões vasculares são comumente encontradas no cerebelo, tronco encefálico, retina, pâncreas e fígado.

Linfangiomas

Os linfangiomas são a contraparte linfática benigna dos hemangiomas.

- Os *linfangiomas simples* (*capilares*) são lesões discretamente elevadas ou pediculadas de até 1-2 cm de diâmetro, que ocorrem predominantemente na cabeça, pescoço e tecidos subcutâneos axilares. Histologicamente, os linfangiomas são compostos de rede de espaços revestidos por endotélio que pode ser *distinguido dos canais capilares apenas pela ausência de células sanguíneas.*
- Os *linfangiomas cavernosos* (*higromas císticos*) acometem frequentemente o pescoço ou a axila de crianças e mais raramente o retroperitônio. Essas neoplasias podem apresentar grande tamanho (até 15 cm), preenchendo a axila ou produzindo deformidades do pescoço. De fato, essas lesões são achados comuns na síndrome de Turner. Os tumores são compostos por espaços linfáticos amplamente dilatados, revestidos por células endoteliais e separados por estroma de tecido conjuntivo contendo agregados linfoides. As margens tumorais são mal definidas e não apresentam cápsula, o que torna difícil a ressecção cirúrgica definitiva.

Tumores Glômicos (Glomangiomas)

O tumor glômico é uma neoplasia benigna, peculiarmente dolorosa, *originado de células musculares lisas especializadas nos corpos glômicos*, que são estruturas arteriovenosas envolvidas na termorregulação. Embora se assemelhem superficialmente aos hemangiomas cavernosos, os glomangiomas são compostos por células musculares lisas e não endoteliais. Esse tumor é comumente encontrado na porção distal dos dedos, especialmente sob as unhas. A excisão cirúrgica é uma modalidade de tratamento curativa.

Angiomatose Bacilar

A *angiomatose bacilar* é uma proliferação vascular decorrente de infecção oportunista causada por bacilos gram-negativos da família *Bartonella* em indivíduos imunocomprometidos (p. ex., pacientes com AIDS). As lesões podem acometer pele, osso, cérebro e outros órgãos. Duas espécies têm sido implicadas:

- A *Bartonella henselae* tem como reservatório principal o gato doméstico; esse organismo é o causador da *doença da arranhadura do gato* (doença granulomatosa necrosante dos linfonodos) em hospedeiros imunocompetentes.
- A *Bartonella quintana* é transmitida por piolhos do corpo humano, o agente causador da "febre das trincheiras" na Primeira Guerra Mundial.

As lesões cutâneas são caracterizadas por pápulas e nódulos eritematosos ou massas subcutâneas arredondadas. Histologicamente, observa-se proliferação de capilares revestidos por células endoteliais epitelioides proeminentes, que exibem atipia nuclear e mitoses (Fig. 9-29). Achados como infiltração de neutrófilos, restos celulares e coleções granulares purpúreas das bactérias causadoras estão presentes.

A bactéria induz o tecido do hospedeiro a produzir hipóxia através da secreção do fator 1α (HIF-1α), citocina que estimula a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a proliferação vascular. As infecções (e lesões) são resolvidas com antibioticoterapia.

Tumores de Grau Intermediário (Limítrofes)

Sarcoma de Kaposi

O sarcoma de Kaposi (SK) é uma neoplasia vascular causada pelo herpesvírus sarcoma de Kaposi (SKHV, também conhecido como herpesvírus humano 8 ou HHV-8). Embora essa lesão possa estar presente em outras situações, *é extremamente encontrada em indivíduos portadores da AIDS;* dessa forma, a sua presença é utilizada como critério diagnóstico para essa entidade. Existem quatro formas de SK baseadas na população demográfica e de risco descritas na literatura:

- O *SK clássico* é uma doença que ocorre caracteristicamente em homens mais velhos do Mediterrâneo, do Oriente Médio

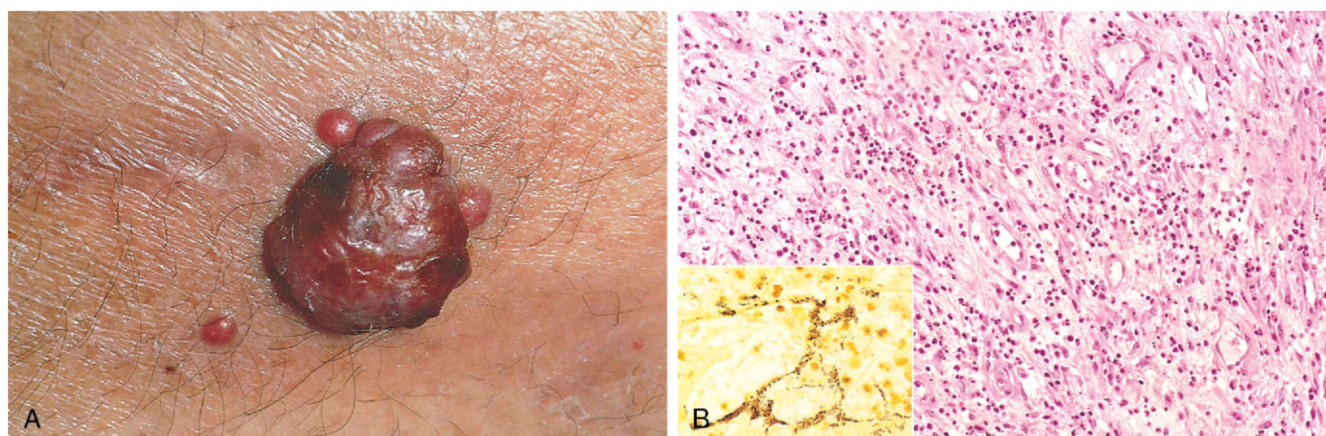


Figura 9-29 Angiomatose bacilar. **A,** Lesão cutânea característica. **B,** As características histológicas exibem inflamação aguda e proliferação capilar. **Detalhe,** Demonstração de grupamentos emaranhados com bacilos (*preto*) modificados pela prata (Warthin-Starry).

(A, Cortersia de Richard Johnson, MD, Beth Israel Medical Center, Boston, Massachussetts. B e detalhe, Cortesia de Scott Granter, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

ou descendentes da Europa Oriental (especialmente judeus asquenazi), sendo incomum em indivíduos dos Estados Unidos. Essa lesão pode estar associada à neoplasia maligna ou à alteração da imunidade, entretanto, sem associação com infecção por HIV. O SK clássico se manifesta por múltiplas placas ou nódulos de pele eritematosos a púrpureos, geralmente na parte distal das extremidades inferiores, que aumentam de tamanho e número progressivamente, e espalham-se localmente. Embora sejam persistentes, os tumores são assintomáticos e permanecem localizados na pele e nos tecidos subcutâneos.

- O *SK africano endêmico* acomete indivíduos jovens (idade inferior a 40 anos) soronegativos para o HIV e com curso indolente ou agressivo; o acometimento dos linfonodos é mais comum do que na variante clássica. Quando combinado ao SK associado à AIDS (a seguir) tona-se o tumor mais comum na África Central. Uma forma particularmente severa com linfonodos proeminentes e envolvimento visceral ocorre em crianças pré-púberes; essa lesão possui prognóstico sombrio, e a taxa de mortalidade em três anos é de quase 100%.
- O *SK associado ao transplante* ocorre em órgãos sólidos de transplantados com imunossupressão prolongada das células T. O risco para o desenvolvimento dessa lesão é aumentado em 100 vezes nos pacientes transplantados, que pode evoluir para o curso agressivo e muitas vezes com envolvimento dos linfonodos, mucosas e vísceras. Em alguns casos, as lesões cutâneas podem estar ausentes. Os tumores ocasionalmente regridem quando a terapia imunossupressora é atenuada, mas apresentam risco de rejeição do órgão.
- A incidência do SK diminuiu em mais de 80% com o advento da terapia antirretroviral, mas essa lesão continua a acometer pessoas infectadas pelo HIV com incidência superior a 1.000 vezes em relação à população geral. *Em todo o mundo, essa neoplasia é a malignidade mais comum associada ao HIV*. O SK associado à AIDS muitas vezes acomete os linfonodos e se difunde amplamente para as vísceras no início do curso da doença. A maioria dos pacientes morre de infecções oportunistas e não de SK.

PATOGENIA

Praticamente todas as lesões do SK são infectadas por SKVH. Como o vírus Epstein-Barr, o SKHV também é um herpesvírus γ. Esse vírus é transmitido através do contato sexual e/ou por vias não sexuais, ainda mal compreendidas, como a saliva ou as exposições cutâneas (digno de nota é que a prevalência do SK africano endêmico está inversamente relacionada com o uso de sapatos). O SKHV e a imunidade celular T alterada provavelmente são necessários para o desenvolvimento do SK; nos idosos, a diminuição dessa imunidade pode estar relacionada com o envelhecimento fisiológico. Acredita-se que mutações somáticas adquiridas nas células de origem possam contribuir para o desenvolvimento e a progressão tumoral.

O KSHV induz uma infecção lítica e latente nas células endoteliais, as quais são provavelmente importantes na patogenia do KS. A proteína G viralmente codificada induz a produção de VEGF. Este último estimula o crescimento endotelial e a produção de citocinas por células inflamatórias recrutadas em resposta à infecção lítica para criar um ambiente proliferativo local. Nas células latentemente infectadas, as proteínas SKHV codificadas desequilibram os controles da proliferação celular normal (p. ex., através da síntese de um homólogo viral da ciclina D) e impedem a apoptose por inibir a ação da p53. Desse modo, o ambiente inflamatório local favorece a proliferação celular, e as células infectadas latentemente apresentam vantagem de crescimento. Em estágios iniciais, apenas poucas células são infectadas pelo SKHV, **mas, com a evolução do ciclo, todas as células em proliferação serão portadoras do vírus.**

MORFOLOGIA

No **sarcoma de Kaposi clássico** (e em algumas outras variantes), as lesões cutâneas progridem através de três etapas: mancha, placa e nódulo.

- As **manchas** são máculas rosa, eritematosas ou púrpura, normalmente confinadas às extremidades distais inferiores (Fig. 9-30, A). O exame microscópico exibe vasos sanguíneos dilatados, irregulares e angulados, sendo revestidos por células endoteliais e intercalados por infiltrado inflamatório crônico, ocasionalmente contendo hemossiderina. A distinção do tecido de granulação pode ser difícil.
- Com a evolução do quadro, as lesões se propagam localmente e se transformam em **placas elevadas** maiores e violáceas (Fig. 9-30, A) compostas por acúmulo dérmico de canais vasculares dilatados e preenchidos por sangue. Esses canais são revestidos e cercados por células fusiformes roliças. Outras características de destaque incluem extravasamento de hemácias, macrófagos repletos de hemossiderina e outras células inflamatórias mononucleares.
- Finalmente, as lesões tornam-se **nodulares** e mais distintamente neoplásicas. Esses tumores são compostos de lâminas de células fusiformes proliferativas localizadas, principalmente, na derme ou no tecido subcutâneo (Fig. 9-30, B) e muitas vezes com espaços intercalados por fendas. As células fusiformes expressam marcadores de células endoteliais e musculares lisas, muitas vezes contendo glóbulos citoplasmáticos róseos e redondos, que representam os glóbulos vermelhos em degeneração dentro dos fagolisossomos. A hemorragia, a deposição acentuada de hemossiderina e as figuras de mitose também são achados comuns. O estágio nodular é frequentemente acompanhado por acometimento de linfonodos e visceral, particularmente nas variantes africana e associada à AIDS.

Manifestações Clínicas do SK

O curso da doença varia muito de acordo com o quadro clínico, e muitas infecções primárias pelo HHV-8 são assintomáticas. O SK clássico — pelo menos inicialmente — é amplamente restrito à superfície do corpo. Nesses casos, a ressecção cirúrgica adequada é suficiente para a obtenção de um prognóstico excelente. A radioterapia pode ser utilizada para lesões múltiplas em uma área restrita, e a quimioterapia apresenta resultados satisfatórios para a doença disseminada, incluindo o acometimento de linfonodos. No SK associado a imunossupressão, a suspensão da terapia (com ou sem quimioterapia ou radioterapia adjuvante) costuma ser eficaz. Para o SK associado à AIDS, a terapia antirretroviral para o HIV é geralmente benéfica com ou sem terapia adicional. O interferon γ e os inibidores da angiogênese possuem eficácia limitada.

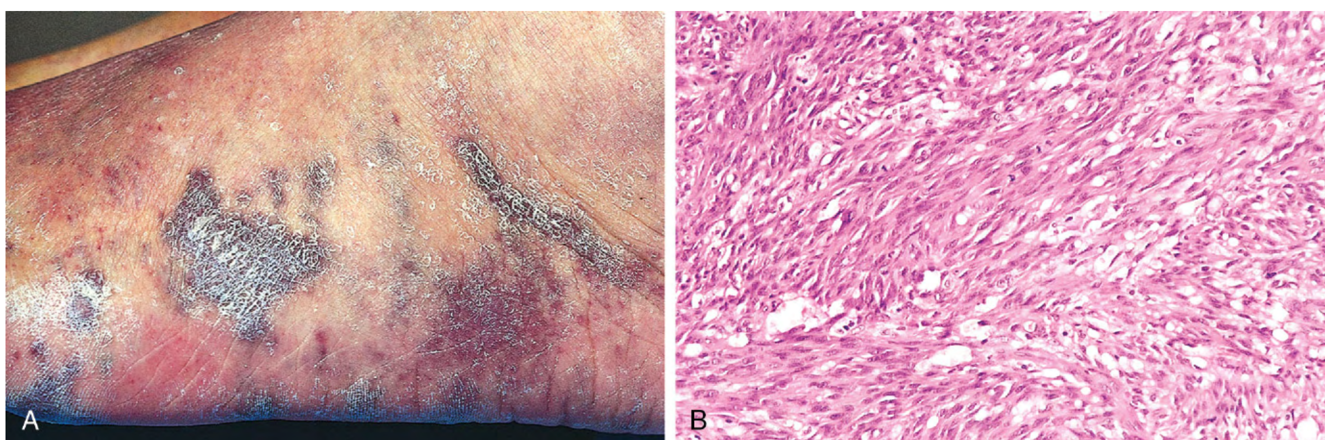


Figura 9-30 Sarcoma de Kaposi. **A,** Máculas e placas eritematovioláceas coalescentes na pele. **B,** Vista histológica da etapa nodular exibindo lâminas de células fusiformes proliferativas e espaços vasculares em forma de fenda.
(Cortesia de Christopher D.M. Fletcher, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Hemangioendoteliomas

Os *hemangioendoteliomas* compreendem amplo espectro de neoplasias vasculares limítrofes com comportamento clínico *intermediário entre os hemangiomas benignos bem diferenciados e os angiossarcomas altamente malignos*.

O *hemangioendotelioma epitelioide* é um exemplo de tumor vascular do adulto que surge em associação a veias de médio e grande calibre. O curso clínico é muito variável; a excisão cirúrgica é o tratamento utilizado na maioria dos casos; no entanto, em até 40% dos tumores recorrem, 20-30% eventualmente metastatizam e possivelmente 15% dos pacientes morrem desses tumores. As células tumorais são roliças e cuboidais, e não apresentam canais vasculares bem definidos, podendo ser confundidas com tumores metastáticos epitelioides ou melanomas.

Tumores Malignos

Angiossarcomas

Os *angiossarcomas* são neoplasias endoteliais malignas (Fig. 9-31) com histologia variando de tumores bem diferenciados que se assemelham a hemangiomas e lesão anaplásica difícil de ser distinguida de carcinomas ou melanomas. Os indivíduos com idade avançada são os mais comumente afetados. Não há predileção pelo gênero, e as lesões podem acometer qualquer local, sendo pele, tecidos moles, mama e fígado as regiões mais acometidas.

Os *angiossarcomas hepáticos* estão relacionados com exposições a agentes carcinogênicos, incluindo pesticidas arsenicais, Thorotrast (contraste radioativo anteriormente utilizado para

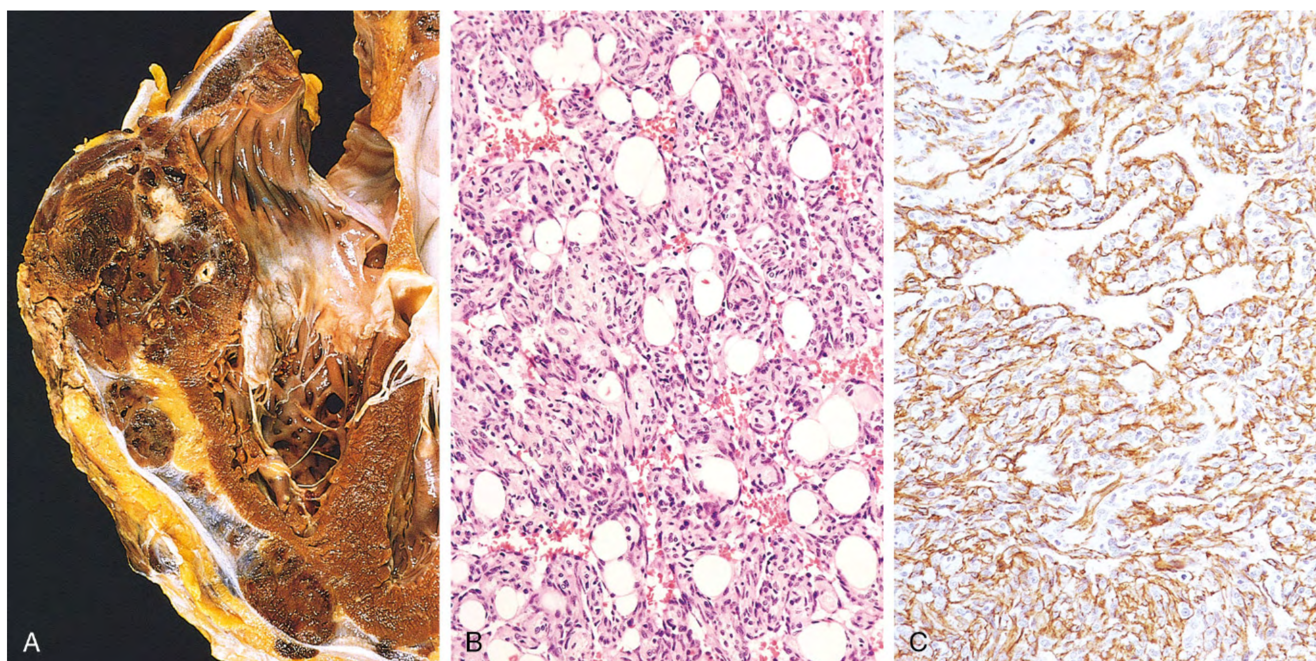


Figura 9-31 Angiossarcoma. **A,** Angiossarcoma do ventrículo direito. **B,** Angiossarcoma moderadamente diferenciado com densos acúmulos de células atípicas revestindo o lúmen vascular. **C,** Coloração imuno-histoquímica do angiossarcoma para os marcadores de células endoteliais CD31.

exame radiológico) e cloreto de polivinila (plástico amplamente utilizado e um dos exemplos mais conhecidos de carcinogênico químico em seres humanos). Todos esses agentes apresentam período de latência de anos entre a exposição e o desenvolvimento do tumor.

O angiossarcoma também pode surgir em caso de linfedema, classicamente localizado na extremidade superior ipsilateral, vários anos após a mastectomia radical (ou seja, com ressecção dos linfonodos) para o tratamento do carcinoma mamário. Em tais casos, o tumor presumivelmente surge a partir de vasos linfáticos (*linfangiossarcoma*). Essas neoplasias também podem ser induzidas por radiação, e raramente se associam à introdução de material estranho (p. ex., cateteres) por longo prazo (anos).

MORFOLOGIA

Na pele, os angiossarcomas surgem como pequenos nódulos eritematosos, bem delimitados e assintomáticos. Em estágios avançados, as lesões se transformam em massas carnosas extensas, de coloração vermelho a cinza-esbranquiçado (Fig. 9-31, A), com margens mal definidas e que se misturam imperceptivelmente com estruturas adjacentes. Áreas de necrose e hemorragias são achados comuns.

Microscopicamente, **pode-se observar graus variados de diferenciação**, que varia de células endoteliais arredondadas e atípicas formando canais vasculares (Fig. 9-31, B) a tumores de células fusiformes indiferenciadas com ausência de vasos sanguíneos bem definidos. A origem das células endoteliais pode ser demonstrada nos tumores pouco diferenciados pela coloração dos marcadores DC31 e o fator de von Willebrand (Fig. 9-31, C).

Clinicamente, os angiossarcomas são tumores agressivos, localmente invasivos, que podem metastatizar. A taxa de sobrevida em cinco anos é de apenas 30%.

Hemangiopericitomas

Os hemangiopericitomas são tumores derivados dos pericitos, células semelhantes aos miofibroblastos, as quais circundam os capilares e vênulas. Estudos recentes indicam que essas neoplasias são extremamente raras, e a maioria dos tumores previamente atribuídos a esse grupo tem outras origens celulares (p. ex., fibroblastos). Dessa forma, atualmente muitos tumores são classificados em outras categorias, como o tumor fibroso solitário, que acomete frequentemente a superfície da pleura.

RESUMO

Tumores Vasculares

- As ectasias vasculares não são neoplasias, mas dilatações de vasos existentes.
- Os neoplasmas vasculares podem se originar de vasos sanguíneos ou linfáticos e são compostos por células endoteliais (hemangioma, linfangioma) ou da parede vascular (p. ex., tumor glômico).
- Muitos tumores vasculares são benignos (p. ex., hemangiomas), sendo alguns com comportamento intermediário e localmente agressivos (p. ex., sarcoma de Kaposi) e outros altamente malignos (p. ex., angiossarcomas).
- Os tumores benignos comumente formam canais vasculares revestidos por células endoteliais com aspecto de normalidade. As neoplasias malignas frequentemente são lesões sólidas e bem celularizadas, exibindo atipias e vasos mal delimitados.

PATOLOGIA DAS INTERVENÇÕES VASCULARES

As alterações morfológicas que ocorrem nos vasos depois da intervenção terapêutica — angioplastia com balão, implantação de *stent* ou cirurgia de revascularização — recapitulam muitas modificações que ocorrem na situação de qualquer agressão vascular. Trauma local (p. ex., por *stent*), trombose vascular (após angioplastia) ou forças mecânicas anormais (p. ex., veia safena introduzida na circulação arterial, como no enxerto de revascularização do miocárdio) induzem respostas semelhantes, características da cura estereotipada. Desse modo, tal como ocorre nos fatores de risco para aterosclerose, as intervenções que prejudicam o endotélio também tendem a induzir o espessamento da íntima e a deposição de MEC por recrutarem as células musculares lisas para o local afetado.

Implantes de *Stents* Intravasculares

A estenose arterial (especialmente nas artérias coronárias ou carótidas) pode ser dilatada por insuflação transitória de um cateter-balão devido à pressão suficiente para romper uma placa oclusiva (*angioplastia com balão*) e ocasionar (esperançosamente) uma *dissecção arterial* limitada. Apesar de a maioria dos pacientes apresentar diminuição dos sinais e sintomas após a angioplastia, o *fechamento abrupto* pode ocorrer como resultado da compressão luminal por dissecação circunferencial e longitudinal extensa, por espasmo da parede ou, finalmente, por trombose. Logo, mais de 90% dos procedimentos intravasculares da artéria coronária envolvem a angioplastia e a colocação de *stents* concomitantemente.

Stents coronarianos são tubos de tela metálica expansível. Eles fornecem um lúmen maior e mais regular, "aderem" os retalhos da íntima e as dissecções que ocorrem durante a angioplastia e, mecanicamente, limitam o espasmo vascular. No entanto, como consequência pode haver formação de lesões endoteliais, sendo a *trombose* a complicação imediata pós-*stent* principal; desse modo, pacientes em estágio pós-operatório devem receber potentes agentes antitrombóticos (principalmente antagonistas das plaquetas) para prevenir oclusões trombóticas agudas catastróficas. O sucesso da angioplastia a longo prazo é limitado pelo desenvolvimento da *reestenose proliferativa*. O espessamento da íntima ocorre devido ao recrutamento e proliferação das células musculares lisas, síntese de matriz e todos os mecanismos ativados pela lesão da parede vascular inicial. Esse processo resulta em oclusão luminal clinicamente significativa em 5-35% dos pacientes com colocação de *stents* após 6-12 meses (Fig. 9-32).

A nova geração de *stents farmacológicos* foi projetada para evitar essa complicação pela utilização de substâncias antiproliferativas lixiviantes (p. ex., paclitaxel ou sirolimus), que limitam a ativação de células musculares na parede dos vasos adjacentes. Embora a duração da eluição do medicamento seja curta (durante dias), a utilização desse tipo de *stent* reduz a incidência de estenose após um ano em 50-80%.

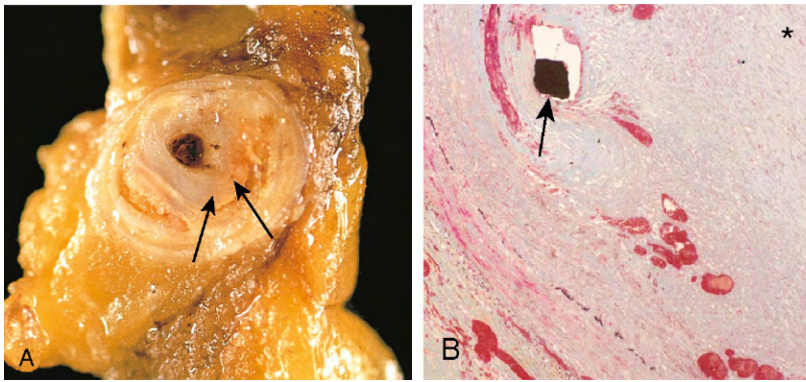


Figura 9-32 Reestenose após angioplastia e *stents*. **A,** Vista macroscópica de placa aterosclerótica residual (*seta*) e nova lesão proliferativa brilhante na íntima. **B,** Vista histológica exibindo neoíntima espessada separando e recobrindo os fios do *stent* (mancha negra indicada pela *seta*) que invade o lúmen vascular (indicado por *asterisco*). *(B, Reproduzida de Schoen FJ, Edwards WD: Pathology of cardiovascular interventions, including endovascular therapies, revascularization, vascular replacement, cardiac assist/replacement, arrythimia control, and repaired congenital heart disease. In Silver MD, et al [eds]:Cardiovascular Pathology, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2001.)*

Substituição Vascular

Os enxertos vasculares sintéticos ou autólogos são utilizados para substituir os vasos danificados ou revascularizar artérias lesionadas. Em relação aos enxertos sintéticos, o de grande calibre (12-18 mm de diâmetro) é indicado para os locais de alto fluxo sanguíneo, como a aorta. Por outro lado, os de pequeno calibre (8 mm ou menos de diâmetro) geralmente falham nesses locais, resultando em trombose aguda ou hiperplasia da íntima, principalmente na junção do enxerto com a vascularização original.

Consequentemente, quando é necessária a substituição dos vasos de pequenos calibres (p. ex., em mais de 400.000 cirurgias das artérias coronárias de revascularização por ano), os enxertos são comumente compostos por veia safena autóloga (retirada da própria perna do paciente) ou artéria torácica interna esquerda (em razão da proximidade com o coração). A patência dos enxertos da veia safena a longo prazo é de apenas 50% em 10 anos. Esses enxertos ficam ocluídos por trombose (geralmente precoce) e espessamento da íntima (meses ou anos após a cirurgia), e a aterosclerose da veia do enxerto por vezes com a ruptura de placa, formação de trombo ou aneurismas (normalmente em mais de 2-3 anos posteriores). Diferentemente, em mais de 90% dos enxertos da artéria mamária interna estão patentes após 10 anos.

BIBLIOGRAFIA

Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al: NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. Nature 464:1357, 2010. *[A fascinating paper linking cholesterol microcrystals to phagocyte activation, cytokine production, and atherogenesis.]*

Finn AV, Nakano M, Narula J, et al: Concept of vulnerable/unstable plaque. Arterioscler Thromb Vasc Biol 30:1282, 2010. *[Good overview of the evolving concepts regarding plaque stability.]*

Ganem D: KSHV infection and pathogenesis of Kaposi's sarcoma. Annu Rev Pathol 1:273, 2006. *[Excellent scholarly review of the pathologic mechanisms underlying Kaposi sarcoma.]*

Jaffe R, Strauss B: Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. J Am Coll Cardiol 50:119, 2007. *[Even-handed discussion of the complications following coronary artery stent placement.]*

Jennette J, Falk R: Nosology of primary vasculitis. Curr Opin Rheumatol 19:10, 2007. *[Classification of vasculitis based on pathogenic pathways and the vessels involved; provides a good organization to a complex and potentially confusing aspect of vascular pathology.]*

Kallenberg C: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. Curr Opin Rheumatol 19:17, 2007. *[Up-to-date overview of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides.]*

Libby P, Ridker PM, Hansson GK, et al: Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol 54:2129, 2009. *[Excellent overview of the role of inflammation in atherosclerotic disease.]*

Michel JB, Martin-Ventura JL, Egido J, et al: Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans. Cardiovasc Res 90:18, 2011. *[Good discussion of the molecular pathways underlying human abdominal aortic aneurysm formation.]*

Packard RR, Lichtman AH, Libby P: Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. Semin Immunopathol 31:5, 2009. *[Well-written review concerning the roles of innate and adaptive immune responses in the pathogenesis of atherosclerosis.]*

Penel N, Marréaud S, Robin YM, Hohenberger P: Angiosarcoma: state of the art and perspectives. Crit Rev Oncol Hematol 2010 Nov 3.(Epub ahead of print.).*[Extensive clinical summary of this aggressively malignant vascular tumor.]*

Pober JS, Min W, Bradley JR: Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. Annu Rev Pathol Mech Dis 4:71, 2009. *[Well-written and scholarly review of the etiology and outcomes of endothelial injury.]*

Ramirez F, Dietz H: Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. Curr Opin Genet Dev 17:252, 2007. *[Excellent summary of the mechanisms and therapeutic targets in Marfan syndrome.]*

Ridker P: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis towards consensus. J Am Coll Cardiol 49:2129, 2007. *[A solid opinion piece regarding the utility of inflammatory markers in providing additional independent information for predicting cardiovascular events.]*

Rocha VZ, Libby P: Obesity, inflammation, and atherosclerosis. Nat Rev Cardiol 6:399, 2009. *[Good review of the interaction of risk factors, including the potential role of the metabolic syndrome in atherosclerotic disease.]*

Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD: Abdominal aortic aneurysm. Lancet 365:1577, 2005. *[A good review of diagnosis, treatment, and pathogenesis.]*

Singh M, Mensah GA, Bakris G: Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. Cardiol Clin 28:545, 2010. *[Excellent and up-to-date overview of normal blood pressure regulation and the interaction of genetics and environment in the pathophysiology of hypertension.]*

Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, et al: Coronary artery spasm—clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. J Cardiol 51:2, 2008. *[Good clinical overview of coronary spasm and its sequelae.]*

Página deixada intencionalmente em branco

CAPÍTULO

10 Coração

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O coração é um órgão realmente incrível, que bate mais de 40 milhões de vezes por ano e bombeia mais de 7.500 litros de sangue por dia; em um indivíduo com expectativa de vida normal, o volume acumulado de sangue encheria três navios superpetroleiros. O sistema cardiovascular é o primeiro sistema de órgãos a se tornar totalmente funcional *in utero* (por volta da oitava semana de gestação); sem os batimentos cardíacos e o suprimento vascular, o desenvolvimento fetal não poderia continuar, e a morte fetal seria inevitável. Quando o coração falha no período pós-natal, os resultados são igualmente catastróficos. De fato, a doença cardiovascular continua a ser o principal fator que contribui para a mortalidade em todo o mundo e é responsável por quase 40% de todas as mortes que ocorrem nos Estados Unidos — aproximadamente uma morte a cada 30 segundos ou 750.000 mortes por ano (é responsável também por mortalidade 50% maior que a mortalidade relativa a todos os tipos de câncer juntos). O impacto econômico anual da *cardiopatia isquêmica* — a forma mais prevalente da doença cardíaca — é superior a 100 bilhões de dólares. Além disso, quase um terço dessas mortes é "prematura", ocorrendo em pessoas com menos de 75 anos; como consequência, há um ônus econômico adicional pelos anos de produtividade perdidos.

VISÃO GERAL DA DOENÇA CARDÍACA

Embora muitas doenças possam afetar o sistema cardiovascular, as vias fisiopatológicas que deixam o coração "avariado" podem ser reunidas em seis mecanismos principais:

- *Falência da bomba*. Nos casos mais comuns, a contração do músculo cardíaco é fraca e as câmaras não conseguem se esvaziar de modo adequado — é a chamada *disfunção sistólica*. Em alguns casos, o músculo não consegue relaxar o suficiente para permitir o enchimento ventricular adequado e, como consequência, ocorre *disfunção diastólica*.
- *Obstrução do fluxo*. As lesões que impedem a abertura das valvas (p. ex., estenose calcificada da valva da aorta) ou que aumentam as pressões nas câmaras ventriculares (p. ex., hipertensão sistêmica ou coarctação da aorta) podem sobrecarregar o miocárdio, que tem de bombear contra a obstrução.
- *Fluxo regurgitante*. As lesões valvares que permitem refluxo de sangue fazem com que, a cada contração, seja adicionada uma sobrecarga de volume às câmaras envolvidas.
- *Desvio do fluxo*. Os defeitos (congênitos ou adquiridos) que desviam inadequadamente o sangue de uma câmara para outra ou de um vaso para outro provocam sobrecarga de pressão e de volume.
- *Distúrbios da condução cardíaca*. Os impulsos cardíacos descoordenados ou o bloqueio das vias de condução podem causar arritmias que diminuem a frequência da contração ou o débito cardíaco eficaz.
- *Ruptura do coração ou de um grande vaso*. A perda da continuidade circulatória (p. ex., ferimento por arma de fogo que atravessa a aorta torácica) leva à exsanguinação, choque hipotensivo e morte.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A falência do coração geralmente é denominada *insuficiência cardíaca congestiva* (ICC). A ICC é o desfecho comum de muitas formas de doença cardíaca e normalmente é uma condição progressiva com prognóstico extremamente ruim. Somente nos Estados Unidos, quase cinco milhões de pessoas são afetadas, resultando em mais de um milhão de hospitalizações e em 300.000 mortes a cada ano, acarretando um ônus financeiro de mais de 18 bilhões de dólares. A maioria dos casos de insuficiência cardíaca resulta de *disfunção sistólica* — função contrátil inadequada do miocárdio, caracteristicamente consequência da cardiopatia isquêmica ou da hipertensão. Por outro lado, a ICC também pode resultar de *disfunção diastólica* — incapacidade do coração de relaxar e se encher de modo adequado, como ocorre na hipertrofia maciça do ventrículo esquerdo, na fibrose do miocárdio, na deposição de amiloide e na pericardite constritiva. De fato, a insuficiência cardíaca observada em idosos, diabéticos e mulheres resulta com frequência de disfunção diastólica. Vários estudos indicam que 40-60% dos casos de ICC podem ser causados por disfunção diastólica. Por fim, a insuficiência cardíaca também pode resultar de disfunção valvar (p. ex., causada por endocardite) ou ocorrer em coração normal subitamente exposto a uma sobrecarga (p. ex., sobrecarga líquida ou pressórica).

A ICC surge quando o coração não consegue produzir débito suficiente para satisfazer as demandas metabólicas dos tecidos ou apenas consegue satisfazê-las sob pressões de enchimento superiores às normais; em pequeno número de casos, a insuficiência cardíaca pode ser consequência de aumento significativo das demandas dos tecidos, como ocorre no hipertireoidismo, ou de capacidade insuficiente de transportar oxigênio, como na anemia (*insuficiência de alto débito*). O início da ICC pode ser abrupto, como nos casos de infarto grande do miocárdio ou disfunção valvar aguda. Em muitos pacientes, a ICC desenvolve-se gradual e insidiosamente como resultado dos efeitos cumulativos da sobrecarga crônica de trabalho ou da perda progressiva de miocárdio.

Na ICC, o coração em falência não consegue mais bombear de modo eficiente o sangue levado até ele pela circulação venosa. O resultado é o aumento do volume ventricular diastólico final, que provoca elevação das pressões diastólicas finais e, por fim, das pressões venosas também. Assim, o débito cardíaco inadequado — denominado *insuficiência anterógrada* — é quase sempre acompanhado de congestão da circulação venosa, ou seja, de *insuficiência retrógrada*. Como consequência, embora a raiz do problema na ICC normalmente seja a função cardíaca deficiente, com o tempo praticamente todos os órgãos são afetados por uma combinação de insuficiência anterógrada e retrógrada.

O sistema cardiovascular tenta compensar a redução da contratilidade miocárdica ou o aumento da carga hemodinâmica utilizando vários mecanismos homeostáticos:

- *Mecanismo de Frank-Starling*. O aumento do volume de enchimento diastólico final dilata o coração e alonga as fibras musculares cardíacas; essas fibras alongadas se contraem mais vigorosamente, aumentando dessa forma o débito cardíaco. Quando o ventrículo dilatado é capaz de manter o débito cardíaco desse modo, diz-se que o paciente tem *insuficiência cardíaca compensada*. Contudo, a dilatação ventricular ocorre à custa de aumento na tensão das paredes e intensifica as necessidades de oxigênio de um miocárdio já comprometido. Com o tempo, o músculo em falência não consegue mais impelir sangue suficiente para satisfazer as necessidades do corpo, e o paciente desenvolve *insuficiência cardíaca descompensada*.
- *Ativação dos sistemas neuro-humorais:*
  - A liberação do neurotransmissor norepinefrina pelo sistema nervoso autônomo eleva a frequência cardíaca e aumenta a contratilidade do miocárdio e a resistência vascular.
  - A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona estimula a retenção de sal e água (o que aumenta o volume circulatório) e eleva o tônus vascular.
  - A liberação do peptídio natriurético atrial equilibra o sistema renina-angiotensina-aldosterona por meio da diurese e do relaxamento do músculo liso vascular.
- *Alterações na estrutura do miocárdio, que incluem o aumento da massa muscular*. Os miócitos cardíacos não são capazes de proliferar, mas conseguem se adaptar a um aumento da carga de trabalho reunindo número maior de sarcômeros — uma alteração que é acompanhada pelo aumento de tamanho dos miócitos (hipertrofia) (Fig. 10-1).
  - Nos *estados com sobrecarga de pressão* (p. ex., hipertensão, estenose valvar), novos sarcômeros tendem a ser adicionados em paralelo ao eixo maior dos miócitos, adjacentes aos sarcômeros preexistentes. O diâmetro crescente das fibras

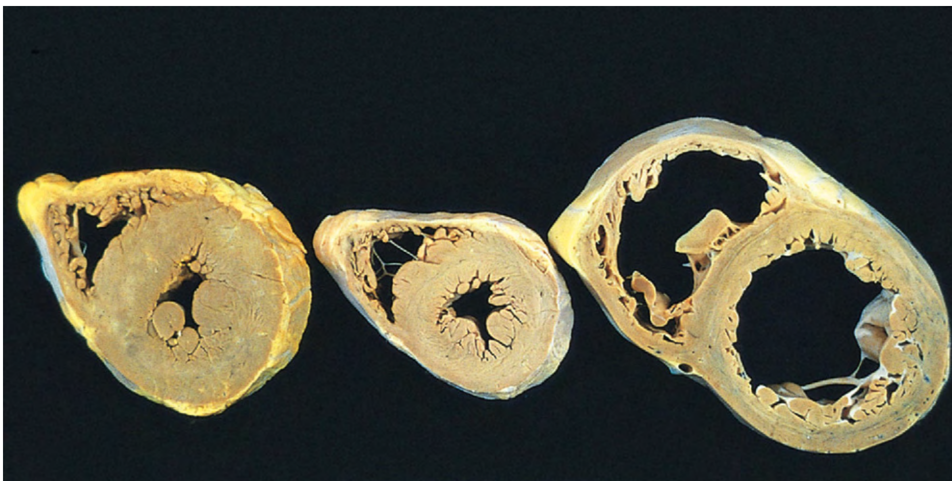


Figura 10-1 Cortes transversais que mostram a hipertrofia do ventrículo esquerdo com e sem dilatação. Comparado com o coração normal (*centro*), o coração com sobrecarga de pressão (*à esquerda*) tem massa aumentada, paredes espessas e lúmen menor. O coração com sobrecarga de volume (*à direita*) tem massa aumentada, lúmen maior e tamanho aumentado, mas a espessura das paredes é normal.

(Reproduzida com a permissão de Edwards WD: Cardiac anatomy and examination of cardiac specimens. In Emmanouilides GC, Allen HD, Riemenschneider TA, Gutgesell HP [eds]: Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults, 5th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995, p 86.)

musculares leva à *hipertrofia concêntrica* — a espessura da parede ventricular aumenta sem que ocorra aumento no tamanho da câmara.

- Nos *estados com sobrecarga de volume* (p. ex., regurgitação valvar, *shunts*), os novos sarcômeros são adicionados em série aos sarcômeros preexistentes, de modo que o comprimento das fibras musculares aumenta. Como consequência, os ventrículos tendem a dilatar, e a espessura resultante das paredes pode estar aumentada, normal ou diminuída; assim, o peso do coração — em vez da espessura das paredes — é a melhor medida da hipertrofia dos corações com sobrecarga de volume.

A hipertrofia compensatória ocorre à custa dos miócitos. As necessidades de oxigênio do miocárdio hipertrófico estão intensificadas em consequência do aumento de sua massa celular. Como o leito capilar do miocárdio não se expande no mesmo ritmo que as demandas de oxigênio de suas células, o miocárdio torna-se vulnerável à lesão *isquêmica*. Normalmente, a hipertrofia também está associada a padrões de expressão gênica reminiscentes dos miócitos fetais, como mudanças na forma dominante da cadeia pesada da miosina produzida. A alteração da expressão gênica pode contribuir para mudanças na função dos miócitos, as quais levam a aumentos na frequência cardíaca e na força de contração, que melhoram o débito cardíaco, mas também provocar elevação do consumo cardíaco de oxigênio. Diante da isquemia e dos aumentos crônicos na carga de trabalho, surgem por fim outras alterações indesejáveis, entre elas apoptose de miócitos, alterações citoesqueléticas e aumento da deposição de matriz extracelular (MEC).

A hipertrofia cardíaca compensatória patológica está correlacionada com a mortalidade maior; de fato, a hipertrofia cardíaca é um fator de risco independente para morte súbita cardíaca. Por outro lado, a hipertrofia por sobrecarga de volume induzida pelo exercício físico aeróbico regular (*hipertrofia fisiológica*) normalmente é acompanhada de aumento na densidade capilar, com redução da frequência cardíaca e da pressão arterial em repouso. Essas adaptações fisiológicas reduzem a morbidade e a mortalidade cardiovasculares totais. Em comparação, o exercício físico estático (p. ex., o levantamento de pesos) está associado à hipertrofia por pressão e pode não ter os mesmos efeitos benéficos.

Insuficiência Cardíaca Esquerda

A insuficiência cardíaca pode afetar predominantemente o lado esquerdo ou o direito, ou pode envolver ambos os lados do coração. As causas mais comuns da insuficiência cardíaca esquerda são a cardiopatia isquêmica (CI), a hipertensão sistêmica, a doença da valva da aorta ou da valva atrioventricular esquerda (mitral) e as doenças primárias do miocárdio (p. ex., amiloidose). Os efeitos morfológicos e clínicos da ICC esquerda provêm da diminuição da perfusão sistêmica e da elevação das pressões de retorno dentro da circulação pulmonar.

MORFOLOGIA

Coração. Os achados cardíacos **macroscópicos** dependem do processo mórbido subjacente; pode haver, por exemplo, infarto do miocárdio ou deformidades valvares. Com exceção da insuficiência causada pela estenose da valva atrioventricular esquerda ou por miocardiopatias restritivas (descritas mais adiante), o ventrículo esquerdo geralmente está hipertrofiado e pode estar dilatado, às vezes de forma maciça. A dilatação do ventrículo esquerdo pode resultar em insuficiência mitral e no aumento do tamanho do átrio esquerdo, o que está associado à incidência maior de fibrilação atrial. As alterações **microscópicas** da insuficiência cardíaca são inespecíficas e consistem principalmente na hipertrofia dos miócitos acompanhada de fibrose intersticial de gravidade variável. Sobre esse pano de fundo, pode haver outras lesões que contribuem para o desenvolvimento da insuficiência cardíaca (p. ex., infarto do miocárdio recente ou antigo).

Pulmões. Com o tempo, a elevação da pressão nas veias pulmonares é transmitida retrogradamente aos capilares e artérias dos pulmões, provocando congestão e edema, assim como derrame pleural, por causa do aumento da pressão hidrostática nas vênulas da pleura visceral. Os pulmões tornam-se encharcados e pesados, e microscopicamente exibem transudatos perivasculares e intersticiais, edema nos septos alveolares e acúmulo de líquido edematoso nos espaços alveolares. Além disso, quantidade variável de glóbulos vermelhos extravasa dos capilares para os espaços alveolares, onde são fagocitados por macrófagos. A subsequente degradação dos glóbulos vermelhos e sua hemoglobina deixa os macrófagos alveolares repletos de hemossiderina — são as chamadas **células da insuficiência cardíaca** —, que refletem episódios prévios de edema pulmonar.

Características Clínicas

A *dispneia* (falta de ar) aos esforços é geralmente o sintoma mais precoce e significativo da insuficiência cardíaca esquerda; a tosse também é comum e resulta da transudação de líquido para o interior dos espaços aéreos. À medida que a insuficiência progride, os pacientes passam a sentir dispneia quando estão deitados (*ortopneia*); isso ocorre porque a posição supina aumenta o retorno venoso proveniente das extremidades inferiores e também eleva o diafragma. Normalmente, a ortopneia diminui de intensidade quando o paciente senta ou fica em pé; por essa razão, os pacientes geralmente dormem sentados com o tronco ereto. A *dispneia paroxística noturna* é uma forma particularmente drástica de falta de ar, na qual os pacientes acordam com dispneia intensa que chega às raias do sufocamento.

As outras manifestações da insuficiência do ventrículo esquerdo incluem coração de tamanho aumentado (cardiomegalia), taquicardia, presença de terceira bulha cardíaca (B_3) e estertores finos na base dos pulmões causados pela abertura dos alvéolos pulmonares edematosos. À medida que a dilatação ventricular progride, os músculos papilares são deslocados para fora, o que causa regurgitação mitral e sopro sistólico. A subsequente dilatação crônica do átrio esquerdo pode causar *fibrilação atrial*, que se manifesta como um batimento cardíaco "irregularmente irregular". Essas contrações atriais descoordenadas, caóticas, reduzem o volume sistólico ventricular e também podem causar estase. O sangue estagnado tende a formar trombos (particularmente no apêndice atrial) que podem liberar êmbolos que, por sua vez, causam acidentes vasculares cerebrais e manifestações de infarto em outros órgãos.

Do ponto de vista sistêmico, a diminuição do débito cardíaco causa redução da perfusão renal que, por sua vez, ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, que eleva o volume e as pressões intravasculares (Capítulo 3). Infelizmente, esses efeitos compensatórios exacerbam o edema pulmonar. Uma redução adicional da perfusão renal poderá provocar *azotemia pré-renal*, com excreção deficiente de resíduos nitrogenados e aumento do distúrbio metabólico. Na ICC grave, a diminuição da perfusão cerebral pode se manifestar na forma de *encefalopatia hipóxica*, com irritabilidade, diminuição da cognição e inquietação, que podem progredir para estupor e coma.

Insuficiência Cardíaca Direita

A insuficiência cardíaca direita geralmente é a consequência da insuficiência cardíaca esquerda, visto que qualquer aumento de pressão na circulação pulmonar produz inevitavelmente aumento da carga do lado direito do coração. A insuficiência cardíaca direita isolada também pode ocorrer em algumas doenças. A mais comum é a hipertensão pulmonar grave, que provoca uma patologia do lado direito do coração denominada *cor pulmonale*. No *cor pulmonale*, a hipertrofia e a dilatação do miocárdio geralmente estão confinadas ao átrio e ventrículo direitos, embora a projeção do septo ventricular para a esquerda possa causar uma disfunção do ventrículo esquerdo. A insuficiência direita isolada também pode ocorrer em pacientes com doença primária da valva atrioventricular direita ou da valva do tronco pulmonar, ou naqueles com cardiopatia congênita, como nos *shunts* da esquerda para a direita que provocam sobrecarga crônica de volume e pressão.

Os principais efeitos morfológicos e clínicos da insuficiência cardíaca direita pura diferem daqueles da insuficiência cardíaca esquerda, já que, na falência direita, o ingurgitamento dos sistemas venosos sistêmico e portal normalmente é pronunciado, e a congestão pulmonar é mínima.

MORFOLOGIA

Fígado e Sistema Portal. O tamanho e o peso do fígado estão geralmente aumentados (**hepatomegalia congestiva**). A superfície de corte exibe **congestão passiva** intensa — um padrão conhecido como **fígado em noz-moscada** (Capítulo 3); as áreas centrolobulares congestas estão circundadas por parênquima periférico mais pálido, não congesto. Quando há também insuficiência cardíaca esquerda, a hipóxia central intensa produz **necrose centrolobular**, além de congestão sinusoidal. Na insuficiência cardíaca direita grave de longa duração, as áreas centrais podem se tornar fibróticas, dando origem à chamada "**cirrose cardíaca**".

A insuficiência cardíaca direita também produz elevação da pressão na veia porta e em suas tributárias (**hipertensão portal**), e a congestão vascular faz com que o baço aumente de tamanho e fique tenso (**esplenomegalia congestiva**). A congestão passiva crônica afeta a parede do intestino tornando-a edematosa, e o quadro pode ser grave suficiente a ponto de interferir na absorção de nutrientes e medicamentos.

Espaços Pleural, Pericárdico e Peritoneal. A congestão venosa sistêmica causada pela insuficiência cardíaca direita pode produzir **transudatos** (**derrames**) nos espaços pleural e pericárdico, mas geralmente não causa edema no parênquima pulmonar. Os derrames pleurais são mais pronunciados quando há aumento das pressões venosas pulmonar e sistêmica, como ocorre na insuficiência cardíaca combinada (direita e esquerda). Quando grandes (p. ex., um litro ou mais), os derrames pleurais podem causar atelectasia e, em raras ocasiões, derrames pericárdicos substanciais (com mais de 500 mL) podem restringir o enchimento cardíaco e levar à insuficiência cardíaca (por **tamponamento**). A combinação de congestão hepática (com ou sem redução da síntese de albumina) com hipertensão portal dá origem a transudatos peritoneais (**ascite**). O líquido que se acumula em várias cavidades do corpo normalmente tem natureza serosa, com baixo teor de proteína e ausência de células da inflamação.

Tecidos Subcutâneos. O edema periférico das partes inferiores do corpo, principalmente o edema de tornozelo (pedioso) e o edema pré-tibial, é uma característica inconfundível da insuficiência cardíaca direita. Nos pacientes cronicamente acamados, o edema pode ser principalmente pré-sacral. Em casos particularmente graves, pode ocorrer edema maciço generalizado (**anasarca**).

Características Clínicas

Ao contrário da insuficiência cardíaca esquerda, a insuficiência cardíaca direita pura normalmente produz poucos sintomas respiratórios. Em vez disso, as manifestações clínicas estão relacionadas com a congestão venosa portal e sistêmica, que causa aumento de tamanho do fígado e do baço, edema periférico, derrame pleural e ascite. A congestão venosa e a hipóxia dos rins e do encéfalo que resultam da insuficiência cardíaca direita produzem alterações comparáveis àquelas provocadas pela hipoperfusão associada à insuficiência cardíaca esquerda.

Vale destacar que, na maioria dos casos de descompensação cardíaca crônica, os pacientes apresentam *ICC biventricular, que abrange as síndromes clínicas de ambas as formas de insuficiência cardíaca*. À medida que a insuficiência cardíaca congestiva progride, os pacientes podem se tornar claramente cianóticos e acidóticos, como consequência da redução da perfusão tecidual que advém da diminuição do fluxo anterógrado e da crescente congestão retrógrada.

RESUMO

Insuficiência Cardíaca

- A ICC ocorre quando o coração é incapaz de proporcionar uma perfusão que satisfaça as necessidades metabólicas dos tecidos periféricos; o débito cardíaco inadequado geralmente é acompanhado do aumento da congestão da circulação venosa.
- A insuficiência cardíaca esquerda geralmente resulta de cardiopatia isquêmica, hipertensão sistêmica, doença da valva da aorta, doença da valva atrioventricular esquerda ou de doenças primárias do miocárdio; os sintomas são principalmente consequência do edema e da congestão pulmonar, embora a hipoperfusão sistêmica possa causar disfunção renal e encefálica.
- A insuficiência cardíaca direita geralmente resulta da insuficiência cardíaca esquerda e, com menor frequência, de distúrbios pulmonares primários; os sinais e sintomas estão relacionados principalmente ao edema periférico e à congestão visceral.

CARDIOPATIA CONGÊNITA

As cardiopatias congênitas são anomalias do coração ou dos grandes vasos que estão presentes ao nascimento. São responsáveis por 20-30% de todos os defeitos congênitos e compreendem amplo espectro de malformações, que variam de anomalias graves incompatíveis com a vida intrauterina ou perinatal a lesões pequenas que produzem apenas sintomas mínimos ao nascimento ou que são totalmente irreconhecíveis durante a vida. A cardiopatia congênita afeta 6-8 de cada 1.000 bebês nascidos vivos, e a incidência é maior em bebês prematuros e em natimortos; nos Estados Unidos, nascem aproximadamente 40.000 crianças por ano com malformações, e outras 40.000 têm doença subclínica. Os defeitos que permitem a maturação

Tabela 10-1 Frequência das Malformações Cardíacas Congênitas*

Malformação	Incidência de Nascidos Vivos por Milhão	%
Defeito do septo ventricular	4.482	42
Defeito do septo atrial	1.043	10
Estenose pulmonar	836	8
Ducto arterial patente	781	7
Tetralogia de Fallot	577	5
Coarctação da aorta	492	5
Defeito do septo atrioventricular	396	4
Estenose aórtica	388	4
Transposição das grandes artérias	388	4
Truncus arteriosus	136	1
Drenagem venosa pulmonar anômala total	120	1
Atresia da tricúspide	118	1
TOTAL	9.757	

*Resumo de 44 estudos publicados. A soma das porcentagens não atinge 100% por causa dos arredondamentos.
Dados de Hoffman JI, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 39:1890, 2002.

e o nascimento geralmente afetam apenas uma única câmara ou partes do coração. Doze distúrbios são responsáveis por 85% dos casos de cardiopatia congênita; suas frequências são apresentadas na Tabela 10-1.

Graças aos avanços cirúrgicos, o número de pacientes que sobrevivem com cardiopatia congênita está crescendo rapidamente e já atinge mais de um milhão de pessoas apenas nos Estados Unidos. Embora a cirurgia possa corrigir as alterações hemodinâmicas, o coração operado pode não ser totalmente normal, já que a hipertrofia do miocárdio e a remodelagem cardíaca provocadas pelo defeito congênito podem ser irreversíveis; além disso, praticamente todas as cirurgias cardíacas deixam algum grau de cicatriz miocárdica. Essas alterações podem desencadear arritmias, isquemia e disfunção miocárdica, que às vezes surgem muitos anos após a correção cirúrgica.

PATOGENIA

Em muitos casos, a cardiopatia congênita origina-se de um defeito na embriogênese entre a terceira e a oitava semana de gestação, quando ocorre o desenvolvimento das principais estruturas cardiovasculares; em quase 90% dos casos, a causa é desconhecida. Dos fatores etiológicos conhecidos, as causas **ambientais**, que incluem rubéola congênita, agentes teratogênicos e diabetes materno, e os fatores *genéticos* são os mais bem caracterizados. A contribuição de *loci* gênicos específicos foi comprovada em formas familiares de cardiopatia congênita e por associações bem definidas com certas anomalias cromossômicas (p. ex., as trissomais do 13, 15, 18 e 21 e a síndrome de Turner).

A morfogênese cardíaca envolve **vários genes** que trabalham juntos para coreografar uma série complexa de eventos rigidamente regulados. As etapas-chave compreendem o comprometimento de células progenitoras com a linhagem miocárdica, a formação e a torção do tubo cardíaco, a segmentação e o crescimento das câmaras cardíacas, a formação das valvas cardíacas e a conexão dos grandes vasos com o coração. A orquestração adequada dessas transformações incríveis depende de redes de fatores de transcrição e de várias moléculas e vias de sinalização, que incluem a via Wnt, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), a proteína morfogenética do osso (BMP), o fator de crescimento transformador β (TGF-β), o fator de crescimento dos fibroblastos e a via Notch. Também é essencial para a morfogênese do coração a força mecânica transmitida pelo fluxo sanguíneo pulsátil, a qual é de algum modo detectada pelas células do coração e dos vasos em desenvolvimento.

Como a elaboração de um coração normal envolve vários estágios, até as perturbações mais sutis podem influenciar negativamente o resultado. A maioria dos defeitos genéticos conhecidos consiste em mutações autossômicas dominantes que causam perda (ou, às vezes, ganho) da função de um fator em particular (Tabela 10-2). Várias mutações envolvem fatores de transcrição. Por exemplo, os defeitos do septo atrial e do septo ventricular (DSA e DSV, respectivamente) e/ou os defeitos de condução podem ser causados por mutações que afetam fatores de transcrição, como as mutações do gene *TBX5* vistas na síndrome de Holt-Oram e as mutações do gene *NKX2.5* ou *GATA4*

Tabela 10-2 Exemplos Selecionados de Defeitos Gênicos Associados à Cardiopatia Congênita*

Distúrbio	Gene(s)	Função do Produto do Gene
Não Sindrômico		
DSA ou defeitos de condução	*NKX2.5*	Fator de transcrição
DSA ou DSV	*GATA4*	Fator de transcrição
Tetralogia de Fallot	*ZFPM2* ou *NKX2.5*	Fatores de transcrição
Sindrômico†		
Síndrome de Alagille — estenose da artéria pulmonar ou tetralogia de Fallot	*JAG1* ou *NOTCH2*	Proteínas de sinalização ou receptores
Síndrome de Char — DAP	*TFAP2B*	Fator de transcrição
Síndrome CHARGE — DSA, DSV, DAP ou coração com lado direito hipoplásico	*CHD7*	Proteína que se liga à helicase
Síndrome de DiGeorge — DSA, DSV ou obstrução da via de saída	*TBX1*	Fator de transcrição
Síndrome de Holt-Oram — DSA, DSV ou defeito de condução	*TBX5*	Fator de transcrição
Síndrome de Noonan — estenose da valva pulmonar, DSV ou miocardiopatia hipertrófica	*PTPN11*, *KRAS*, *SOS1*	Proteínas de sinalização

*Note que mutações diferentes podem causar o mesmo fenótipo e que mutações em alguns genes podem causar vários fenótipos (p. ex., *NKX2.5*). Muitas dessas lesões congênitas também podem ocorrer esporadicamente, sem mutação genética específica.
†Apenas as manifestações cardíacas da síndrome estão listadas; as demais alterações esqueléticas, faciais, neurológicas e viscerais não são apresentadas.
CHARGE, coloboma posterior, defeito cardíaco, atresia coanal, retardo, anomalias genitais e auditivas; DAP, ducto arterial patente; DSA, defeito do septo atrial; DSV, defeito do septo ventricular.

encontradas em casos esporádicos, não sindrômicos. Outros distúrbios (p. ex., a síndrome de Noonan) estão associados a mutações nas cascatas da sinalização intracelular que causam ativação constitutiva. Os micro-RNAs, bem como as mudanças epigenéticas (p. ex., metilação do DNA), também são cada vez mais reconhecidos como fatores contribuintes importantes. É provável que até estresses ambientais transitórios em momentos críticos nos primeiros estágios da gravidez possam causar alterações sutis na atividade dos fatores de transcrição, na sinalização intracelular ou nos gradientes morfogenéticos que podem lembrar os defeitos produzidos por mutações hereditárias.

Características Clínicas

As várias anomalias estruturais da cardiopatia congênita podem ser reunidas em três grupos principais com base em suas consequências hemodinâmicas e clínicas: (1) malformações que causam *shunt da esquerda para a direita*; (2) malformações que causam *shunt da direita para a esquerda* (cardiopatias congênitas cianóticas); e (3) malformações que causam *obstrução*.

Um *shunt* é uma comunicação anormal entre câmaras ou vasos sanguíneos. Dependendo das relações de pressão, os *shunts* permitem que o fluxo sanguíneo passe do lado esquerdo para o lado direito do coração (ou vice-versa).

- No *shunt* da direita para a esquerda, a pele adquire tonalidade azul-escura (*cianose*) porque a circulação pulmonar sofre um desvio, e sangue pouco oxigenado entra na circulação sistêmica.
- Já os *shunts* da esquerda para a direita aumentam o fluxo sanguíneo pulmonar e não estão associados (pelo menos no início) à cianose. Contudo, eles expõem a circulação pulmonar, de baixa pressão e baixa resistência, a pressões e volumes elevados; essas condições levam a mudanças adaptativas que aumentam a resistência vascular pulmonar para proteger o leito pulmonar, o que causa hipertrofia do ventrículo direito e, por fim, insuficiência. Com o tempo, a resistência pulmonar aumentada também pode provocar a inversão do *shunt* (da direita para a esquerda) e, consequentemente, cianose de início tardio.
- Algumas anomalias congênitas *obstruem o fluxo vascular* — ao estreitar as câmaras, as valvas ou os principais vasos sanguíneos; a malformação que se caracteriza pela obstrução completa é denominada *atresia*. Em alguns distúrbios (p. ex., na tetralogia de Fallot), uma obstrução (estenose pulmonar) pode estar associada a um *shunt* (da direita para a esquerda, através de um DSV).

Na cardiopatia congênita, a hemodinâmica alterada geralmente causa dilatação das câmaras ou hipertrofia das paredes. Contudo, alguns defeitos levam à redução da massa muscular ou do tamanho das câmaras; nesses casos, a condição resultante é denominada *hipoplasia* quando ocorre antes do nascimento e *atrofia* quando se desenvolve após o nascimento.

Shunts da Esquerda para a Direita

Os *shunts* da esquerda para a direita representam o tipo mais comum de malformação cardíaca congênita. Eles compreendem os *defeitos do septo atrial* (*DSAs*), os *defeitos do septo ventricular* (*DSVs*) e o *ducto arterial patente* (*DAP*) (Fig. 10-2). Os DSAs normalmente aumentam apenas o volume do ventrículo direito e o volume do fluxo de saída pulmonar, enquanto os DSVs e os DAPs aumentam o fluxo sanguíneo e a pressão pulmonares. As manifestações desses *shunts* variam de acordo com a gravidade, podendo haver desde ausência de sintomas até insuficiência cardíaca fulminante.

A cianose não é uma característica inicial dos distúrbios causados por esses defeitos. Contudo, um *shunt* de longa duração da esquerda para a direita com sobrecarga de volume e pressão com o tempo provoca hipertensão pulmonar e elevação das pressões do lado direito do coração, que chegam a exceder as pressões do lado esquerdo; nesse momento, ocorre a inversão do fluxo sanguíneo, que é acompanhada de um *shunt* da direita para a esquerda e do surgimento de cianose. Essa inversão do fluxo com passagem de sangue não oxigenado para a circulação sistêmica é denominada *síndrome de Eisenmenger*. *Quando o paciente desenvolve hipertensão pulmonar significativa, os defeitos estruturais da cardiopatia congênita são considerados irreversíveis*. Esse é o fundamento que embasa a intervenção cirúrgica (ou mesmo não cirúrgica) precoce.

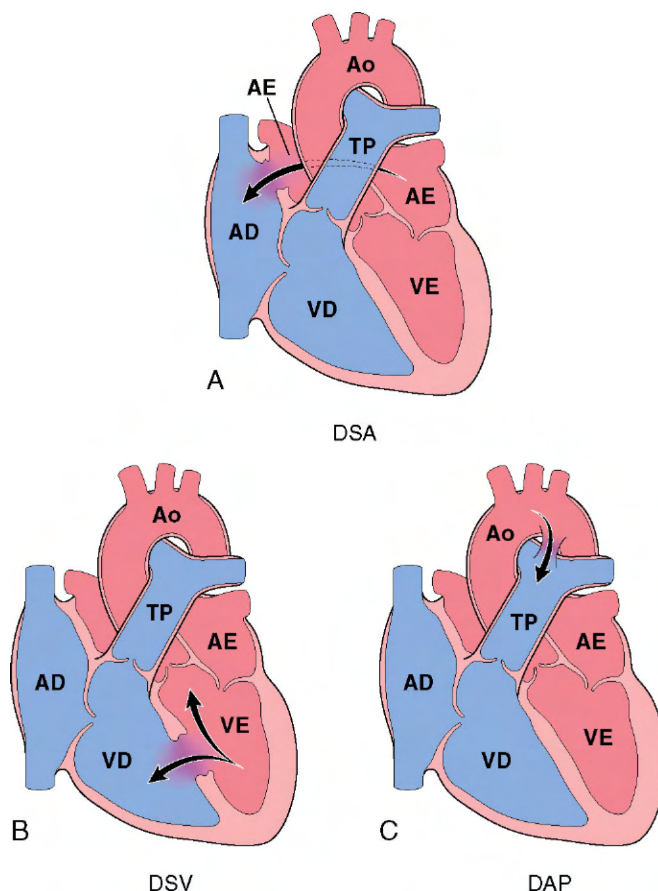


Figura 10-2 *Shunts* congênitos comuns da esquerda para a direita (as setas indicam a direção do fluxo sanguíneo). **A,** Defeito do septo atrial (DSA). **B,** Defeito do septo ventricular (DSV). **C,** Ducto arterial patente (DAP). AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

Defeitos do Septo Atrial e Forame Oval Patente

Durante o desenvolvimento cardíaco normal, os átrios direito e esquerdo permanecem em comunicação através de óstios (*ostium primum* e *ostium secundum*), que mais tarde dão origem ao *forame oval*; esse arranjo permite que sangue oxigenado proveniente da circulação materna passe do átrio direito para o átrio esquerdo, o que mantém o desenvolvimento fetal. Nos estágios finais do desenvolvimento intrauterino, os septos de tecido (*septum primum* e *septum secundum*) crescem e ocluem o forame oval e, em 80% dos casos, as pressões maiores do lado esquerdo do coração presentes ao nascimento fundem de modo permanente os septos, fechando assim o forame oval. Os 20% restantes apresentam *forame oval patente*; embora o septo tenha o tamanho adequado para cobrir o forame, os septos não fundidos podem potencialmente permitir um fluxo sanguíneo transitório da direita para a esquerda. Também pode ocorrer embolia

paradoxal — entrada de êmbolos venosos (p. ex., oriundos das veias profundas das pernas) na circulação arterial sistêmica, se as pressões atriais do lado direito aumentarem, como na hipertensão pulmonar ou na manobra de *Valsalva* realizada durante um espirro ou na evacuação.

Ao contrário do forame oval patente, o DSA é uma abertura anormal *fixa* no septo atrial que permite a passagem livre de sangue entre as câmaras atriais. A maioria dos DSAs (90%) corresponde a defeitos do tipo *ostium secundum*, nos quais o crescimento do *septo secundum* é insuficiente para ocluir o *ostium secundum*.

MORFOLOGIA

Os **DSAs do tipo *ostium secundum*** (90% dos casos de DSA) normalmente são defeitos de parede lisa localizados perto do forame oval e geralmente não estão associados a outras anomalias cardíacas. As lesões que afetam de modo significativo a hemodinâmica são acompanhadas de dilatação do átrio e ventrículo direitos, hipertrofia do ventrículo direito e dilatação da artéria pulmonar — alterações que refletem os efeitos da sobrecarga crônica de volume. Os **DSAs do tipo *ostium primum*** (responsáveis por 5% dos DSAs) ocorrem na parte mais inferior do septo atrial e podem estar associados a anomalias nas valvas atrioventriculares esquerda (mitral) e direita (tricúspide), o que reflete a estreita relação entre o desenvolvimento do *septum primum* e o dos coxins endocárdicos. Nos casos mais graves, pode haver também DSV e um **canal atrioventricular comum**. Os **DSAs do tipo *sinus venosus*** (responsáveis pelos 5% restantes dos DSAs) estão localizados no alto do septo atrial e, com frequência, estão associados à drenagem anômala das veias pulmonares no átrio direito ou na veia cava superior.

Características Clínicas

A maioria dos DSAs permanece assintomática até a idade adulta. Embora os DSVs sejam as malformações congênitas mais comuns ao nascimento (Tabela 10-1), muitos se fecham espontaneamente. Como consequência, os DSAs — que têm probabilidade menor de se fechar espontaneamente — são os defeitos mais comuns diagnosticados nos adultos. Os DSAs provocam no início *shunts* da esquerda para a direita, como consequência das pressões mais baixas na circulação pulmonar e no lado direito do coração. Em geral, esses defeitos são bem tolerados, sobretudo se tiverem menos de 1 cm de diâmetro; mesmo as lesões maiores geralmente não produzem sintomas durante a infância. Com o tempo, contudo, as sobrecargas crônicas de pressão e volume podem causar hipertensão pulmonar. O fechamento cirúrgico ou intravascular dos DSAs é realizado para reverter as alterações hemodinâmicas e impedir o desenvolvimento de insuficiência cardíaca, embolia paradoxal e doença vascular pulmonar irreversível. A mortalidade é baixa, e a sobrevida pós-operatória é comparável à da população normal.

Defeitos do Septo Ventricular

Os defeitos do septo ventricular provocam *shunt* da esquerda para a direita e constituem a anomalia cardíaca congênita mais comum ao nascimento (Tabela 10-1 e Fig. 10-3). O septo ventricular normalmente é formado pela fusão de uma crista muscular que cresce para cima desde o ápice do coração até uma divisão membranosa mais fina que cresce para baixo desde os coxins endocárdicos. A região basal (membranosa) é a última parte do septo a se desenvolver, e 90% dos DSVs estão localizados nesse local. *Embora os DSVs sejam mais comuns ao nascimento, a maioria se fecha espontaneamente durante a infância, de modo que a incidência total nos adultos é menor que a incidência dos DSAs*. Apenas 20-30% dos DSVs ocorrem isoladamente; a maioria está associada a outras malformações cardíacas.

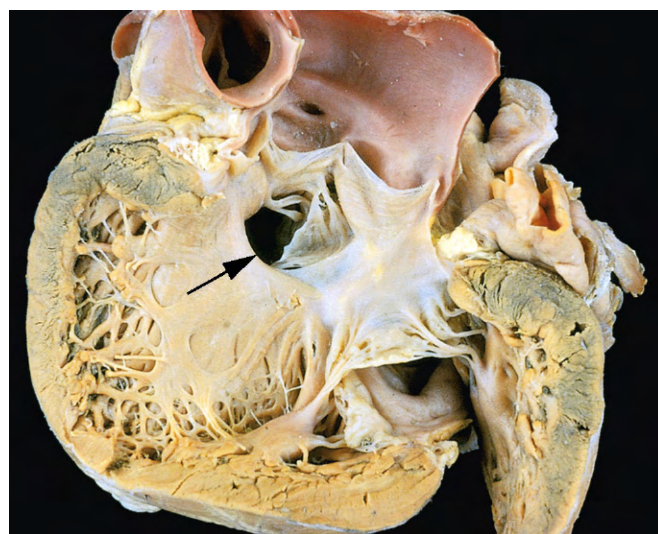


Figura 10-3 Defeito do septo ventricular do tipo membranoso (*seta*). *(Cortesia de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)*

MORFOLOGIA

O tamanho e a localização dos DSVs variam (Fig. 10-3). Essas anomalias variam de orifícios minúsculos no septo membranoso a aberturas grandes que envolvem praticamente toda a parede interventricular. Nos defeitos associados a um *shunt* significativo da esquerda para a direita, o ventrículo direito está hipertrofiado e muitas vezes dilatado. O diâmetro da artéria pulmonar está aumentado por causa do volume maior ejetado pelo ventrículo direito. É comum o encontro das alterações vasculares típicas da hipertensão pulmonar (Capítulo 12).

Características Clínicas

Os DSVs pequenos podem ser assintomáticos, e cerca de metade dos defeitos localizados na porção muscular do septo fecha-se de modo espontâneo no primeiro ano de vida ou durante a infância. Contudo, os defeitos grandes provocam *shunt* da esquerda para a direita crônico grave, com frequência complicado por hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca congestiva. Hipertensão pulmonar progressiva, com inversão do *shunt* e cianose, ocorre mais cedo e com mais frequência nos pacientes com DSVs do que naqueles com DSAs. Por essa razão, a correção cirúrgica precoce está indicada para os pacientes com essas lesões. Os defeitos pequenos ou de tamanho médio que produzem fluxos sanguíneos em jato no interior do ventrículo direito — que podem causar lesão endotelial — também aumentam o risco de endocardite infecciosa.

Ducto Arterial Patente

O *ducto arterial* origina-se da artéria pulmonar esquerda e une-se à aorta em posição imediatamente distal à origem da artéria subclávia esquerda. Durante a vida intrauterina, esse ducto permite que o sangue passe da artéria pulmonar para a aorta, desviando assim dos pulmões não oxigenados. Nos bebês a termo saudáveis, o ducto estreita-se logo após o nascimento e torna-se funcionalmente fechado depois de 1-2 dias; essas alterações ocorrem em resposta ao aumento da oxigenação

arterial, à diminuição da resistência vascular pulmonar e ao declínio dos níveis locais de prostaglandina E_2. A obliteração completa ocorre nos primeiros meses de vida, restando apenas um cordão de tecido fibroso conhecido como *ligamento arterial* (*ligamentum arteriosum*). Nos bebês com hipóxia (relacionada a distúrbio respiratório ou a doença cardíaca), o fechamento do ducto com frequência é retardado (ou não ocorre). Os DAPs são responsáveis por cerca de 7% das lesões cardíacas congênitas (Tabela 10-1 e Fig. 10-2), e a grande maioria desses defeitos (90%) tem ocorrência isolada.

Características Clínicas

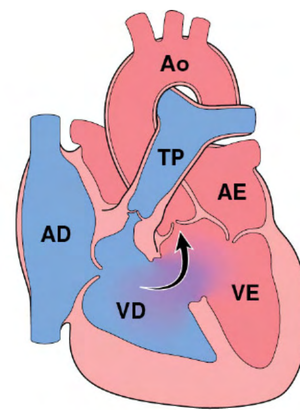
Os DAPs correspondem a *shunts* da esquerda para a direita, de alta pressão, que produzem sopros ásperos "semelhantes ao som de uma máquina". Um DAP pequeno geralmente não causa sintomas; já os defeitos maiores com o tempo podem levar à síndrome de Eisenmenger, com cianose e insuficiência cardíaca congestiva. O *shunt* de alta pressão também predispõe os pacientes afetados à endocardite infecciosa. Apesar de haver consenso sobre o fechamento dos DAPs isolados o mais cedo possível, a preservação da patência do ducto (pela administração de prostaglandina E) pode salvar vidas quando o DAP é o único meio para manter o fluxo sanguíneo pulmonar ou sistêmico (p. ex., nos bebês com atresia da valva da aorta ou da valva do tronco pulmonar).

Shunts da Direita para a Esquerda

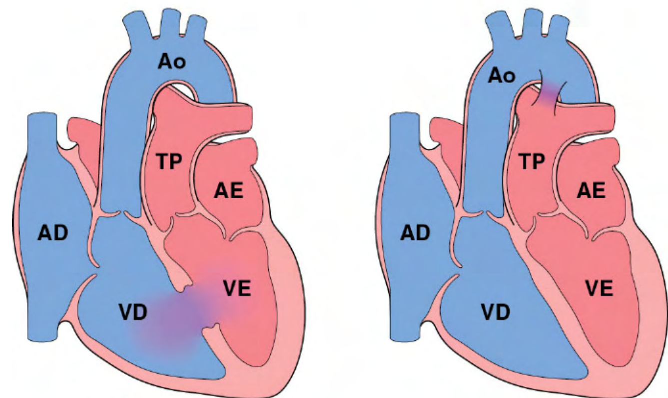
As malformações cardíacas associadas a *shunts* da direita para a esquerda distinguem-se pela *cianose precoce*. A cianose ocorre porque sangue pouco oxigenado proveniente do lado direito do coração entra diretamente na circulação arterial. Duas das condições mais importantes associadas à cardiopatia congênita cianótica são a *tetralogia de Fallot* e a *transposição dos grandes vasos* (Fig. 10-4). As consequências clínicas da cianose sistêmica grave são o baqueteamento da ponta dos dedos das mãos e dos pés (*osteoartropatia hipertrófica*), a *policitemia* e a *embolia paradoxal*.

Tetralogia de Fallot

A tetralogia de Fallot é a causa mais comum de cardiopatia congênita cianótica e é responsável por cerca de 5% de todas as malformações cardíacas congênitas (Tabela 10-1). As quatro características cardinais são (1) DSV; (2) obstrução da via de saída do ventrículo direito (estenose subpulmonar); (3) cavalgamento do DSV pela aorta; e (4) hipertrofia do ventrículo direito (Fig. 10-4, A). Todas as características da tetralogia de Fallot resultam do deslocamento anterossuperior do septo infundibular que produz septação anormal entre o tronco pulmonar e a raiz da aorta.



A Tetralogia de Fallot clássica



B Transposição completa

Figura 10-4 *Shunts* da direita para a esquerda congênitos comuns (cardiopatia congênita cianótica). **A,** Tetralogia de Fallot (as *setas* indicam a direção do fluxo sanguíneo). **B,** Transposição dos grandes vasos com ou sem DSV. AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

MORFOLOGIA

Por causa da hipertrofia do ventrículo direito, o coração é grande e tem forma de bota; a aorta proximal está dilatada, enquanto o tronco pulmonar é hipoplásico. As câmaras cardíacas esquerdas têm tamanho normal, ao passo que a parede do ventrículo direito está muito hipertrofiada e, às vezes, excede a espessura do ventrículo esquerdo. O DSV geralmente é grande e está próximo da porção membranosa do septo interventricular; a valva da aorta está logo acima do DSV (**aorta sobreposta**) e é a principal saída do fluxo sanguíneo proveniente dos dois ventrículos. A obstrução do fluxo de saída do ventrículo direito quase sempre resulta do estreitamento do infundíbulo (**estenose subpulmonar**), mas também pode ser causada pela estenose da valva do tronco pulmonar ou pela atresia completa da valva e das artérias pulmonares proximais. Em tais casos, DAP persistente ou artérias brônquicas dilatadas podem ser o único caminho para o sangue chegar aos pulmões.

Características Clínicas

As consequências hemodinâmicas da tetralogia de Fallot são *shunt* da direita para a esquerda, diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar e aumento dos volumes aórticos. *A gravidade clínica depende em grande parte do grau da obstrução do fluxo de saída pulmonar*; mesmo sem tratamento, alguns pacientes conseguem sobreviver até a vida adulta. Portanto, se a obstrução pulmonar for leve, a condição se assemelhará a um DSV isolado porque as pressões elevadas do lado esquerdo causam apenas um *shunt* da esquerda para a direita sem cianose. Em geral, graus maiores de estenose pulmonar causam cianose precoce. Além disso, à medida que a criança cresce e seu coração aumenta de tamanho, o orifício pulmonar não se amplia de modo proporcional, o que leva a uma piora progressiva da estenose funcional. Por

sorte, a estenose da via de saída pulmonar protege os vasos pulmonares das sobrecargas de pressão e volume, de modo que não ocorre hipertensão pulmonar, e a falência do ventrículo direito é rara. Contudo, os pacientes desenvolvem as sequelas típicas da cardiopatia cianótica, entre elas a policitemia (por causa da hipóxia), acompanhada de hiperviscosidade, e a osteoartropatia hipertrófica; o *shunt* da direita para a esquerda também aumenta o risco de endocardite infecciosa e de embolia sistêmica. A correção cirúrgica completa é possível na tetralogia de Fallot clássica, mas é mais complicada nos casos em que há atresia pulmonar.

Transposição das Grandes Artérias

A transposição das grandes artérias é a comunicação anormal (discordante) dos ventrículos com suas vias de saída vasculares. O defeito embriológico consiste na formação anormal dos septos troncal e aortopulmonar, de modo que a aorta se origina do ventrículo direito e a artéria pulmonar deriva do ventrículo esquerdo (Fig. 10-4, B). No entanto, as comunicações dos átrios com os ventrículos são normais (concordantes), ou seja, o átrio direito se une ao ventrículo direito, e o átrio esquerdo se esvazia no ventrículo esquerdo.

O resultado funcional é a separação das circulações sistêmica e pulmonar, uma condição incompatível com a vida pós-natal, a menos que haja um *shunt*, como um DSV, que permita a mistura adequada do sangue e o envio de sangue oxigenado para a aorta. De fato, os DSVs ocorrem em um terço dos casos e correspondem a *shunts* estáveis (Fig. 10-4, B). O ventrículo direito exibe hipertrofia acentuada, já que essa câmara atua como ventrículo sistêmico; o ventrículo esquerdo é atrófico, uma vez que bombeia apenas para a circulação pulmonar, de baixa resistência. Alguns pacientes com transposição das grandes artérias têm forame oval patente ou DAP que permite que sangue oxigenado chegue à aorta, mas esses orifícios tendem a se fechar; como resultado, esses bebês normalmente necessitam de intervenção cirúrgica urgente nos primeiros dias de vida.

Características Clínicas

A principal manifestação é a cianose, e o prognóstico depende da magnitude do *shunt*, do grau de hipóxia tecidual e da capacidade do ventrículo direito de manter as pressões sistêmicas. Sem cirurgia (mesmo com *shunt* estável), a maioria dos pacientes com transposição das grandes artérias não corrigida morre nos primeiros meses de vida. Contudo, agora técnicas cirúrgicas aprimoradas possibilitam uma correção definitiva, e esses pacientes sobrevivem com frequência até a vida adulta.

Lesões Obstrutivas

A obstrução congênita do fluxo sanguíneo pode ocorrer ao nível das valvas cardíacas ou mais distalmente dentro de um grande vaso. A obstrução também pode ocorrer próximo de uma valva, como a estenose subpulmonar da tetralogia de Fallot. Exemplos relativamente comuns de obstrução congênita incluem a estenose da valva do tronco pulmonar, a estenose ou atresia da valva da aorta e a coarctação da aorta.

Coarctação da Aorta

A coarctação (estreitamento, constrição) da aorta é uma forma comum de cardiopatia congênita obstrutiva (Tabela 10-1). A anomalia é duas vezes mais comum entre os indivíduos do sexo masculino, porém as mulheres com síndrome de Turner apresentam com frequência coarctação. Há duas formas clássicas (Fig. 10-5): (1) uma forma "infantil" que se caracteriza por hipoplasia do arco da aorta próximo a um DAP e (2) uma forma "adulta" que consiste em uma pequena prega da aorta que se assemelha a uma crista em posição adjacente ao ligamento arterial. A coarctação pode ocorrer como defeito solitário, mas, em mais da metade dos casos, a anomalia é acompanhada de valva da aorta bicúspide. Pode haver também estenose da valva da aorta, DSA, DSV ou regurgitação mitral.

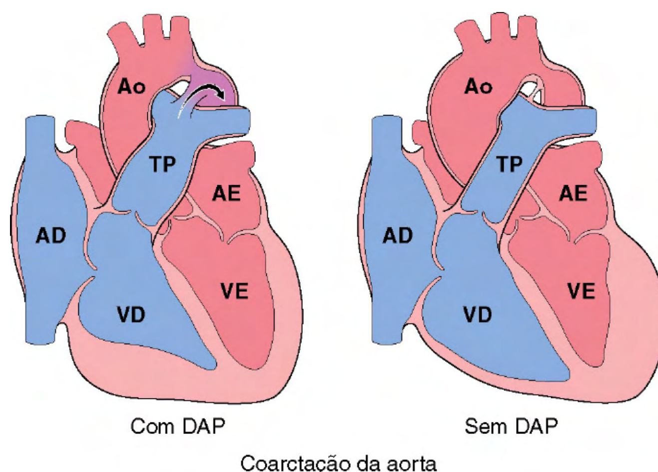


Figura 10-5 Coarctação da aorta (forma "infantil" ou pré-ductal) com e sem ducto arterial patente (DAP) (forma "adulta" ou pós-ductal); a *seta* indica a direção do fluxo sanguíneo. AD, átrio direito; AE, átrio esquerdo; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo direito; VE, ventrículo esquerdo.

MORFOLOGIA

A **coarctação "infantil"** (**pré-ductal**) é caracterizada pelo estreitamento de toda a circunferência de um segmento da aorta situado entre a artéria subclávia esquerda e o ducto arterial; o ducto normalmente está patente e é a principal fonte do sangue (não oxigenado) que segue para a aorta distal. O tronco pulmonar está dilatado para acomodar o fluxo sanguíneo aumentado; como o lado direito do coração agora irriga o corpo em posição distal ao segmento estreitado, o ventrículo direito geralmente está hipertrofiado.

Na **coarctação "adulta"** (**pós-ductal**), que é mais comum, a aorta está muito estreitada por uma crista de tecido localizada ao lado do ligamento arterial não patente (Fig. 10-6). O segmento estreitado é constituído de músculo liso e fibras elásticas que são contínuos com a camada média da aorta. Proximal à coarctação, o arco da aorta e seus ramos vasculares estão dilatados e o ventrículo esquerdo está hipertrofiado.

Características Clínicas

As manifestações clínicas dependem quase inteiramente da gravidade do estreitamento e da patência do ducto arterial.

- A *coarctação pré-ductal com DAP* geralmente se manifesta cedo na vida, e os casos clássicos exibem cianose na metade inferior do corpo; sem intervenção, a maioria dos bebês afetados não sobrevive ao período neonatal.
- A *coarctação pós-ductal sem DAP* geralmente é assintomática, e a doença pode permanecer oculta até a vida adulta. Classicamente, há hipertensão nas extremidades superiores, e os

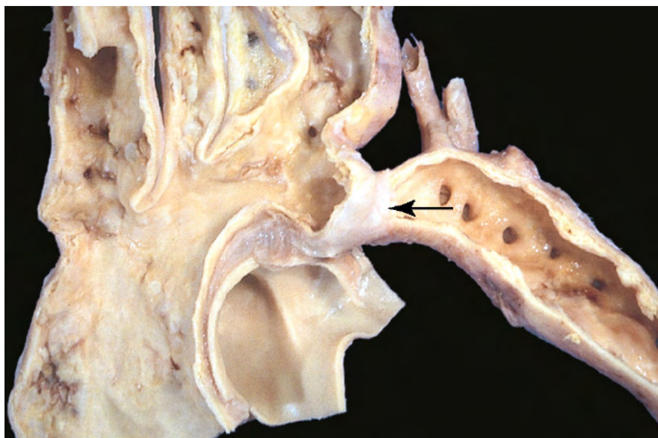


Figura 10-6 Coarctação da aorta do tipo pós-ductal. A coarctação é um estreitamento segmentar da aorta (*seta*). Comparadas com as coarctações pré-ductais, essas lesões normalmente se manifestam mais tarde na vida. A aorta ascendente dilatada e os principais ramos vasculares estão à *esquerda* da coarctação. As extremidades inferiores são irrigadas principalmente por canais colaterais tortuosos e dilatados.

(Cortesia de Sid Murphree, MD, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

membros inferiores exibem pulso fraco e hipotensão relativa, associada a sintomas de claudicação e hipotermia. Com frequência, surge "ao redor" da coarctação uma circulação colateral exuberante formada pelas artérias torácica interna (artéria mamária interna) e intercostais, que estão muito aumentadas; a expansão do fluxo através desses vasos pode causar a erosão das costelas, um sinal visível nas radiografias.

Na maioria dos casos, as coarctações importantes estão associadas a sopros sistólicos e, às vezes, a frêmitos palpáveis. A dilatação por balão ou a ressecção cirúrgica com anastomose terminoterminal (ou a substituição do segmento aórtico afetado por enxerto protético) produzem excelentes resultados.

RESUMO

Cardiopatia Congênita

- *Cardiopatia congênita* é o nome utilizado para se referir a defeitos nas câmaras cardíacas ou nos grandes vasos; essas anomalias provocam um desvio (*shunt*) de sangue entre as circulações direita e esquerda ou causam obstruções aos fluxos de saída. As lesões variam, podendo ser relativamente assintomáticas a rapidamente fatais. Causas ambientais (tóxicas ou infecciosas) e genéticas contribuem para o surgimento dessas anomalias.
- Os *shunts* da esquerda para a direita são os mais comuns e normalmente estão associados a DSAs, DSVs ou DAP. Essas lesões provocam sobrecargas crônicas de pressão e volume do lado direito que, com o tempo, causam hipertensão pulmonar acompanhada da inversão do fluxo sanguíneo e *shunts* da direita para a esquerda com cianose (*síndrome de Eisenmenger*).
- Os *shunts* da direita para a esquerda geralmente são causados pela tetralogia de Fallot ou pela transposição das grandes artérias. Essas lesões causam cianose de início precoce e estão associadas a policitemia, osteoartropatia hipertrófica e embolia paradoxal.
- As lesões obstrutivas englobam tipos diferentes de coarctação da aorta; a gravidade clínica dessas lesões depende do grau da estenose e da patência do ducto arterial.

CARDIOPATIA ISQUÊMICA

Dado que os miócitos cardíacos produzem energia quase exclusivamente por meio da fosforilação oxidativa mitocondrial, o funcionamento do coração depende estritamente do fluxo contínuo de sangue oxigenado através das artérias coronárias. Cardiopatia isquêmica (CI) é um nome amplo que engloba várias síndromes intimamente relacionadas e causadas pela *isquemia* do miocárdio — um desequilíbrio entre o suprimento sanguíneo cardíaco (perfusão) e as necessidades de oxigênio e nutrientes do miocárdio. Apesar das melhorias expressivas que ocorreram no tratamento dessa condição nos últimos 25 anos, a CI em suas diversas formas continua a ser a principal causa de morte nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, sendo responsável por sete milhões de mortes por ano em todo o mundo.

Em mais de 90% dos casos, a CI é uma consequência da redução do fluxo sanguíneo coronariano resultante de doença vascular aterosclerótica obstrutiva (Capítulo 9). Assim, salvo indicação contrária, a CI geralmente é sinônimo de doença arterial coronariana (DAC). Na maioria dos casos, as síndromes da CI são as manifestações tardias de uma aterosclerose coronariana que se desenvolveu gradualmente durante décadas (começando ainda na infância ou na adolescência).

Com menor frequência, a CI pode resultar do *aumento da demanda* (p. ex., aumento da frequência cardíaca ou hipertensão); da *diminuição do volume sanguíneo* (p. ex., hipotensão ou choque); da *diminuição da oxigenação* (p. ex., resultante de pneumonia ou ICC); ou da *redução da capacidade de transportar oxigênio* (p. ex., causada por anemia ou envenenamento por monóxido de carbono).

As manifestações da CI são consequência direta do suprimento sanguíneo insuficiente para o coração. A apresentação clínica pode incluir uma ou mais das seguintes *síndromes cardíacas*:

- *Angina pectoris* (literalmente, "dor no peito"): a isquemia provoca dor, mas não é suficiente para causar a morte dos miócitos. A angina pode ser *estável* (quando ocorre de modo previsível durante certo grau de esforço físico), causada por espasmo vascular (*angina de Prinzmetal*) ou *instável* (quando ocorre durante esforços físicos progressivamente menores ou mesmo no repouso).
- *Infarto agudo do miocárdio* (*IAM*): a gravidade ou a duração da isquemia é suficiente para causar a morte de cardiomiócitos.
- *CI crônica com ICC*: descompensação progressiva do coração após IAM ou como resultado de lesões isquêmicas pequenas que, com o passar do tempo, acumulam-se e levam à falência mecânica da bomba.
- *Morte súbita cardíaca* (*MSC*): pode ocorrer como consequência da lesão tecidual deixada por um IM, mas geralmente resulta de *arritmia* fatal, sem necrose de miócitos (ver adiante em "Arritmias").

A expressão *síndrome coronariana aguda* é aplicada a qualquer uma das três manifestações terríveis da CI — angina instável, IAM e MSC.

Epidemiologia

Perto de meio milhão de pessoas morrem a cada ano de CI nos Estados Unidos. Por mais impressionante que seja, esse número representa um avanço espetacular em relação a épocas passadas; desde o pico ocorrido em 1963, a mortalidade associada à CI nos Estados Unidos declinou 50%. A melhoria pode ser em grande parte atribuída a intervenções que diminuíram os *fatores de risco cardíacos* (comportamentos ou condições que promovem a aterosclerose) (Capítulo 9), em particular os programas para interromper o tabagismo, o tratamento da hipertensão e do diabetes, e o uso de agentes que reduzem o colesterol. Em menor grau, os *avanços diagnósticos e terapêuticos* também contribuíram; eles incluem a profilaxia com aspirina, o melhor controle da arritmia, as unidades de cuidados coronarianos, a trombólise no tratamento do IM, a angioplastia, os *stents* intravasculares e a cirurgia de revascularização do miocárdio. Manter a taxa de mortalidade em níveis decrescentes será uma tarefa desafiadora, dada a longevidade prevista para os "*baby boomers*", assim como a epidemia de obesidade que está varrendo os Estados Unidos e outras partes do mundo.

PATOGENIA

A CI é basicamente uma consequência da perfusão coronariana inadequada em relação às demandas do miocárdio. Esse desequilíbrio ocorre como resultado da combinação de oclusão aterosclerótica ("fixa") preexistente das artérias coronárias com trombose sobreposta e/ou vasoespasmo.

O estreitamento aterosclerótico pode afetar qualquer uma das artérias coronárias — a artéria descendente anterior esquerda (DAE), a artéria circunflexa esquerda (CE) e a artéria coronária direita (ACD) — isoladamente ou em conjunto. Placas clinicamente significativas podem estar localizadas em qualquer lugar, mas tendem a ocorrer nos primeiros centímetros da DAE e da CE e ao longo de toda a ACD. Às vezes, os ramos secundários também estão afetados (isto é, os ramos diagonais da DAE, os ramos marginais obtusos da CE ou o ramo descendente posterior da ACD).

As obstruções fixas que ocluem menos de 70% do lúmen de um vaso coronariano normalmente são assintomáticas, mesmo aos esforços. Em comparação, as lesões que ocluem mais de 70% do lúmen de um vaso — a chamada **estenose crítica** — geralmente causam sintomas quando há aumento da demanda; na estenose crítica, o paciente previsivelmente tem dor torácica quando realiza esforços físicos de determinadas intensidades e, por isso, diz-se que sofre de **angina estável**. A estenose fixa que obstrui 90% ou mais do lúmen de um vaso pode produzir fluxo sanguíneo coronariano inadequado com sintomas mesmo no repouso — uma das formas da **angina instável**.

Vale destacar que, se uma lesão aterosclerótica obstruir progressivamente uma artéria coronária em velocidade bem lenta durante anos, a remodelagem de outros vasos coronarianos poderá fornecer fluxo sanguíneo compensatório para a área em risco; essa **perfusão colateral** pode subsequentemente proteger contra o IM, mesmo que com o tempo o vaso acabe totalmente obstruído. Infelizmente, quando ocorre uma obstrução coronariana aguda, não há tempo suficiente para que o fluxo colateral se desenvolva e sobrevém, então, o infarto.

Os seguintes elementos contribuem para o desenvolvimento e as consequências da aterosclerose coronariana:

- A **inflamação** desempenha um papel essencial em todos os estágios da aterosclerose, desde o início até a ruptura da placa (Capítulo 9). A aterosclerose começa com uma interação entre células endoteliais e leucócitos circulantes, a qual resulta no recrutamento e na ativação de células T e macrófagos. Essas células promovem o acúmulo e a proliferação subsequentes de células musculares lisas, com produção de quantidades variáveis de matriz, que cobrem um núcleo ateromatoso de lipídios, colesterol, calcificação e fragmentos necróticos. Nos estágios finais, ocorre desestabilização da placa aterosclerótica por meio da secreção de metaloproteinases pelos macrófagos.
- **A trombose associada a uma placa rompida desencadeia com frequência as síndromes coronarianas agudas**. A oclusão parcial de um vaso por um trombo recém-formado sobre uma placa aterosclerótica rompida pode aumentar e diminuir com o tempo e provocar angina instável ou morte súbita; por outro lado, mesmo a oclusão parcial do lúmen por um trombo pode comprometer o fluxo sanguíneo o suficiente para causar um pequeno infarto na zona mais interna do miocárdio (**infarto subendocárdico)**. Os trombos que estão se organizando produzem potentes ativadores da proliferação do músculo liso, fato que pode contribuir para o crescimento das lesões ateroscleróticas. Um trombo mural localizado em uma artéria coronária também pode se transformar em êmbolo; de fato, êmbolos pequenos podem ser encontrados na circulação intramiocárdica distal (junto com microinfartos) na necrópsia de pacientes que sofriam de angina instável. Nos casos mais graves, um trombo que obstrui totalmente um vaso alojado sobre uma placa rompida pode causar IM maciço.
- A **vasoconstrição** compromete diretamente o diâmetro do lúmen; além disso, ao aumentar as forças de cisalhamento mecânicas locais, o espasmo vascular pode potencializar a ruptura de uma placa. A vasoconstrição na área onde há placas ateroscleróticas pode ser estimulada (1) por agonistas adrenérgicos circulantes, (2) pelo conteúdo plaquetário liberado localmente, (3) pelo desequilíbrio entre os fatores relaxantes das células endoteliais (p. ex., óxido nítrico) e os fatores constritores (p. ex., endotelina) que resultam da disfunção endotelial e (4) por mediadores liberados pelas células inflamatórias perivasculares.

Alteração Aguda na Placa. O início da isquemia miocárdica depende não apenas da extensão e da gravidade da doença aterosclerótica fixa, mas também de alterações dinâmicas na morfologia da placa coronariana. **Na maioria dos pacientes, a angina instável, o infarto e, com frequência, a morte súbita cardíaca são precipitados por uma alteração abrupta na placa seguida de trombose** — daí a expressão **síndrome coronariana aguda** (Fig. 10-7).

O evento desencadeador normalmente é a ruptura súbita de uma placa parcialmente obstrutiva. Pode haver, contudo, mais de um mecanismo envolvido: a **ruptura**, a **formação de fissuras** ou a **ulceração** das placas podem expor os constituintes trombogênicos ou a membrana basal subendotelial subjacente, o que leva rapidamente à trombose. Além disso, a **hemorragia no núcleo das placas** pode expandir o volume das placas e, dessa forma, exacerbar subitamente o grau da obstrução do vaso.

Acredita-se que os fatores que desencadeiam a alteração aguda na placa atuam aumentando a suscetibilidade da lesão à ruptura por estresse mecânico. Fatores **intrínsecos**, relativos à composição e à estrutura da placa (Capítulo 9), e fatores **extrínsecos**, como a pressão arterial e a reatividade das plaquetas, podem contribuir da seguinte forma:

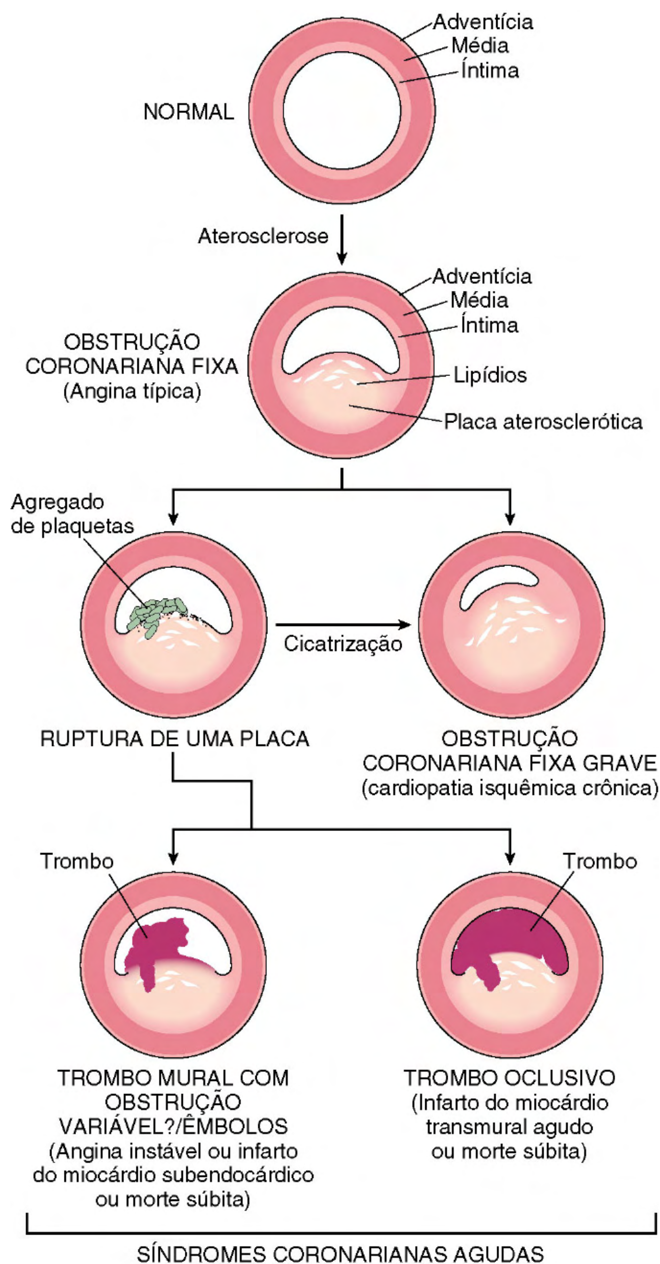


Figura 10-7 Desenho esquemático da progressão sequencial das lesões que afetam as artérias coronárias e causam várias síndromes coronarianas agudas. *(Modificada e redesenhada de Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 63.)*

- As placas que contêm núcleos ateromatosos grandes ou são cobertas por cápsulas fibrosas finas têm maior propensão à ruptura e são, por essa razão, denominadas “vulneráveis”. As fissuras frequentemente ocorrem na junção da cápsula fibrosa com o segmento arterial adjacente normal e livre de placas, onde os estresses mecânicos são maiores e a cápsula fibrosa é mais fina. As cápsulas fibrosas também estão em constante remodelamento; o equilíbrio total entre a síntese e a degradação de colágeno determina a resistência mecânica e a estabilidade da placa. O colágeno é produzido pelas células musculares lisas e degradado pela ação de metaloproteases elaboradas por macrófagos. Como consequência, as lesões ateroscleróticas com escassez de células musculares lisas ou com grande número de células da inflamação são mais suscetíveis à ruptura. Vale ressaltar que as estatinas (inibidores da hidroximetilglutaril CoA redutase, uma enzima-chave da síntese do colesterol), além de reduzir os níveis de colesterol, podem trazer benefício adicional para os pacientes com doença arterial coronariana e cardiopatia isquêmica ao **diminuir a inflamação nas placas e aumentar sua estabilidade**.
- As influências **extrínsecas** à placa também são importantes. A estimulação adrenérgica pode aumentar o estresse físico aplicado sobre a placa ao causar hipertensão ou vasoespasmo local. De fato, o aumento da estimulação adrenérgica associada ao despertar e ao levantar pode ser o fundamento da maior incidência de IAM entre as seis horas da manhã e o meio-dia. O estresse emocional intenso também provoca estimulação adrenérgica e explica a associação entre catástrofes naturais, como terremotos e inundações, e ondas subsequentes de IM em indivíduos suscetíveis.

Na maioria dos casos, a lesão “culpada” vulnerável dos pacientes que sofrem um IM não estava criticamente estenosada ou não era sintomática antes de sua ruptura. Conforme já foi dito, os sintomas da angina normalmente ocorrem quando as lesões são fixas e obstruem mais de 70% do lúmen de um vaso. Estudos clínicos e patológicos mostraram que dois terços das placas rompidas tinham uma obstrução de 50% ou menos antes da ruptura e que 85% tinham obstrução inicial de 70% ou menos. Assim, a conclusão inquietante é que um número elevado de adultos assintomáticos corre risco significativo de sofrer um evento coronariano catastrófico. No momento, é impossível prever a ruptura de uma placa em determinado paciente.

A ruptura de uma placa e a trombose não oclusiva resultante também são complicações comuns, repetitivas e muitas vezes clinicamente silenciosas dos ateromas. A cicatrização de tal ruptura subclínica da placa e a trombose sobrejacente é um mecanismo importante por meio do qual as lesões ateroscleróticas crescem progressivamente (Fig. 10-7).

Angina Pectoris

A angina pectoris é uma dor torácica intermitente causada por isquemia miocárdica transitória e reversível. A dor provavelmente é consequência da liberação (induzida pela isquemia) de adenosina, bradicinina e outras moléculas que estimulam as vias aferentes autônomas. Foram identificadas três variantes:

- A *angina estável* ou *típica* consiste em dor torácica episódica e previsível associada a certos graus de esforço físico ou a alguma outra demanda aumentada (p. ex., taquicardia). A dor é classicamente descrita como sensação subesternal constritiva ou em aperto, que pode irradiar pelo braço esquerdo ou pela mandíbula esquerda (*dor referida*). A dor geralmente é aliviada pelo repouso (que reduz a demanda) ou por fármacos como a nitroglicerina, um vasodilatador que aumenta a perfusão coronariana.
- A *angina de Prinzmetal* ou *angina variante* ocorre durante o repouso e é causada pelo espasmo de uma artéria coronária. Embora esses espasmos normalmente ocorram nas placas ateroscleróticas preexistentes ou perto delas, vasos completamente normais também podem ser afetados. A angina de Prinzmetal normalmente responde imediatamente a vasodilatadores, como a nitroglicerina e os bloqueadores dos canais de cálcio.
- A *angina instável* (também chamada de *angina em crescendo*) é caracterizada por uma dor cada vez mais frequente que é precipitada por esforço físico progressivamente menor ou que ocorre até mesmo durante o repouso. A angina instável está associada à ruptura de uma placa aterosclerótica

acompanhada de trombose superposta, à formação de êmbolos em posição distal ao trombo e/ou a vasoespasmo; essa forma de angina é muitas vezes precursora do IM, causado por obstrução vascular total.

Infarto do Miocárdio

O *infarto do miocárdio* (IM), também conhecido como "ataque cardíaco", consiste na *necrose do músculo cardíaco que resulta de isquemia*. Cerca de 1,5 milhão de pessoas por ano nos Estados Unidos sofrem um IM; destes, um terço morre — metade antes de chegar a um hospital. A principal causa subjacente da CI é a aterosclerose; apesar de poder ocorrer em praticamente qualquer idade, *a frequência dos IMs sobe progressivamente com o aumento da idade e dos fatores de risco ateroscleróticos* (Capítulo 9). No entanto, aproximadamente 10% dos IMs ocorrem antes dos 40 anos, e 45% ocorrem antes dos 65 anos. Os IMs afetam igualmente brancos e negros. Os homens correm risco significativamente maior que as mulheres, porém a diferença entre os sexos diminui progressivamente com o aumento da idade. Em geral, as mulheres estão protegidas contra o IM durante a vida reprodutiva. Contudo, a menopausa — e o declínio da produção de estrógeno — está associada à exacerbação da doença arterial coronariana, e a cardiopatia isquêmica é a causa mais comum de morte entre as mulheres idosas.

PATOGENIA

A maior parte dos IMs é causada pela trombose aguda de uma artéria coronária (Fig. 10-7). Na maioria dos casos, a ruptura de uma placa aterosclerótica preexistente atua como um núcleo para a formação de um trombo, seguida da obstrução vascular e do subsequente infarto transmural do miocárdio a jusante. Em 10% dos IMs, contudo, o infarto transmural ocorre na ausência de doença vascular aterosclerótica oclusiva; esses infartos são atribuídos principalmente ao vasoespasmo de uma artéria coronária ou a êmbolos que se desprenderam de trombos murais (p. ex., no caso de fibrilação atrial) ou de vegetações valvares. Às vezes, sobretudo nos infartos limitados ao miocárdio mais interno (subendocárdicos), os trombos ou êmbolos podem estar ausentes. Nesses casos, a aterosclerose coronariana difusa grave resulta na perfusão marginal do coração. Nesse contexto, um período prolongado de demanda aumentada (p. ex., na vigência de taquicardia ou hipertensão) pode levar à necrose isquêmica do miocárdio mais distal aos vasos epicárdicos. Por fim, a isquemia sem aterosclerose ou doença tromboembólica detectáveis pode ser causada por distúrbios que afetam as pequenas arteríolas intramiocárdicas, entre eles a vasculite, a deposição de amiloide ou a estase, como ocorre na doença falciforme.

Oclusão de uma Artéria Coronária. Em um **IM típico**, ocorre a seguinte sequência de eventos:

- Uma placa ateromatosa rompe-se subitamente como resultado de hemorragia intraplaca ou de forças mecânicas; em consequência, o colágeno subendotelial e o conteúdo necrosado da placa entram em contato com o sangue.
- As plaquetas aderem à placa rompida, agregam-se e são ativadas, liberando tromboxano A_2, difosfato de adenosina (ADP) e serotonina — que causam mais agregação plaquetária e também vasoespasmo (Capítulo 3).
- A ativação da coagulação pela exposição do fator tecidual e por outros mecanismos aumenta o trombo em crescimento.
- Em minutos, o trombo pode evoluir e obstruir totalmente o lúmen de uma artéria coronária.

As evidências que confirmam essa sequência provêm de estudos que analisaram necrópsias de pacientes que morreram de IAM, bem como de exames por imagens que mostram alta frequência de obstrução trombótica pouco tempo depois do IM. A angiografia realizada dentro de quatro horas do início do IM mostra trombose coronariana em quase 90% dos casos. Contudo, quando a angiografia é realizada 12-24 horas após o início dos sintomas, as evidências de trombose são vistas em apenas 60% dos pacientes, **mesmo quando não há intervenção**. Assim, pelo menos algumas oclusões desaparecem espontaneamente por causa da lise do trombo ou do relaxamento do espasmo. Essa sequência de eventos de um IM típico também tem implicações terapêuticas: a trombólise e/ou a angioplastia precoces podem ser muito bem-sucedidas ao limitar a extensão da necrose do miocárdio.

Resposta do Miocárdio à Isquemia. A perda do suprimento sanguíneo miocárdico acarreta consequências bioquímicas, morfológicas e funcionais intensas. Segundos após a obstrução vascular, a glicólise aeróbica cessa, levando à queda do nível de trifosfato de adenosina (ATP) e ao acúmulo de metabólitos potencialmente nocivos (p. ex., ácido láctico) nos miócitos cardíacos. A consequência **funcional** é a rápida perda da contratilidade, que ocorre em aproximadamente um minuto do início da isquemia. As alterações ultraestruturais (que englobam o relaxamento das miofibrilas, a depleção do glicogênio e a tumefação celular e mitocondrial) também se tornam rapidamente evidentes. Essas alterações iniciais são potencialmente **reversíveis**. Somente a isquemia grave que dura pelo menos 20-40 minutos causa dano **irreversível** e morte de miócitos, levando à necrose por coagulação (Capítulo 1). Quando os períodos de isquemia são mais longos, ocorre lesão vascular e, como consequência, trombose na microvasculatura.

Assim, se o fluxo sanguíneo miocárdico for restaurado antes que ocorra uma lesão irreversível, a viabilidade das células poderá ser preservada; esse fato fornece a justificativa para o diagnóstico precoce do IM e a rápida intervenção por meio da trombólise ou da angioplastia para salvar o miocárdio em risco. Contudo, como será discutido mais adiante, a reperfusão também pode ter efeitos nocivos. Além disso, mesmo quando a reperfusão é realizada a tempo, no estado pós-isquêmico, o miocárdio permanece bastante disfuncional durante vários dias. Esse quadro resulta das alterações persistentes da bioquímica celular que levam a um estado não contrátil (**miocárdio atordoado**). Esse atordoamento pode ser grave o bastante para produzir insuficiência cardíaca transitória, porém reversível.

A isquemia do miocárdio também contribui para o aparecimento de arritmias, provavelmente por causar **instabilidade elétrica** (**irritabilidade**) nas regiões isquêmicas do coração. Embora a lesão miocárdica maciça possa causar insuficiência mecânica fatal, a morte súbita cardíaca nos casos de isquemia do miocárdio quase sempre (em 80-90% dos casos) resulta de fibrilação ventricular desencadeada por irritabilidade miocárdica.

A lesão irreversível dos miócitos isquêmicos ocorre primeiramente na zona subendocárdica (Fig. 10-8). Essa região é especialmente suscetível à isquemia porque é a última área a receber o sangue transportado pelos vasos epicárdicos e também porque está exposta a pressões intramurais relativamente altas, que agem impedindo a chegada do sangue. Quando a isquemia é mais prolongada, a frente de onda da morte celular desloca-se para outras regiões do miocárdio, e o infarto geralmente alcança sua extensão total dentro de

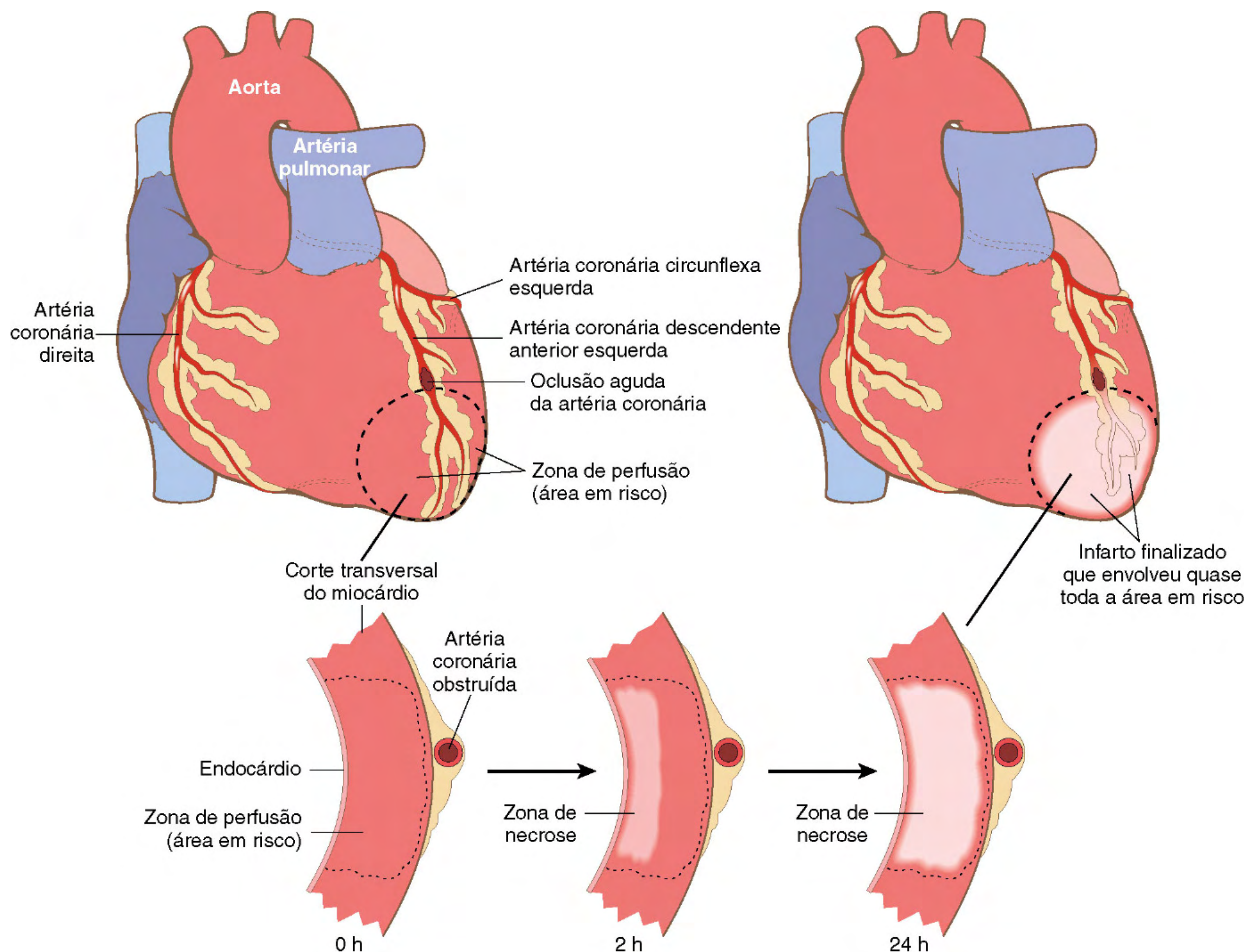


Figura 10-8 Progressão da necrose do miocárdio após oclusão de uma artéria coronária. A área em risco corresponde ao segmento transmural do miocárdio que depende do vaso ocluído para perfusão (*demarcada*). A necrose começa na região subendocárdica do centro da zona isquêmica e, com o tempo, estende-se até envolver toda a espessura da parede. Note que uma zona muito estreita de miocárdio situada logo atrás do endocárdio é poupada da necrose porque recebe oxigênio por difusão a partir do ventrículo.

3-6 horas; sem intervenção médica, o infarto pode envolver toda a espessura da parede (**infarto transmural**). Uma intervenção clínica dentro dessa janela crítica de tempo pode reduzir o tamanho do infarto dentro do "território em risco".

Padrões do Infarto. A localização, o tamanho e as características morfológicas de um infarto agudo do miocárdio dependem de vários fatores:

- Do tamanho e da distribuição dos vasos envolvidos (Fig. 10-9)
- Da velocidade do desenvolvimento e da duração da oclusão
- Das demandas metabólicas do miocárdio (afetado, p. ex., pela pressão arterial e frequência cardíaca)
- Da extensão da irrigação colateral

A oclusão aguda da parte proximal da artéria descendente anterior esquerda (DAE) é a causa de 40-50% de todos os IMs e normalmente provoca infarto na parede anterior do ventrículo esquerdo, nos dois terços anteriores do septo ventricular e na maior parte do ápice do coração; uma oclusão mais distal do mesmo vaso pode afetar apenas o ápice. De modo similar, a oclusão aguda da parte proximal da artéria circunflexa esquerda (CE) (vista em 15-20% dos IMs) causará necrose da parte lateral do ventrículo esquerdo, e a oclusão da parte proximal da artéria coronária direita (ACD) (30-40% dos IMs) afeta grande parte do ventrículo direito. O terço posterior do septo e a parte posterior do ventrículo esquerdo são irrigados pela artéria descendente posterior. A artéria descendente posterior pode originar-se da ACD (em 90% das pessoas) ou da CE. Por convenção, a artéria coronária — a ACD ou a artéria circunflexa esquerda — que dá origem à artéria descendente posterior e, portanto, irriga o terço posterior do septo é considerada o "vaso dominante". Assim, em um **coração com vaso dominante direito**, a oclusão da ACD pode causar lesão isquêmica no ventrículo esquerdo, enquanto em um **coração com vaso dominante esquerdo**, a oclusão da artéria coronária principal esquerda geralmente afeta todo o ventrículo esquerdo e o septo. Às vezes, as obstruções coronarianas são encontradas na artéria coronária principal esquerda — uma lesão apelidada de "fazedora de viúvas" porque uma grande área do miocárdio é irrigada por esse vaso, e sua oclusão normalmente é fatal. As oclusões também podem afetar ramos secundários, como os ramos diagonais da artéria

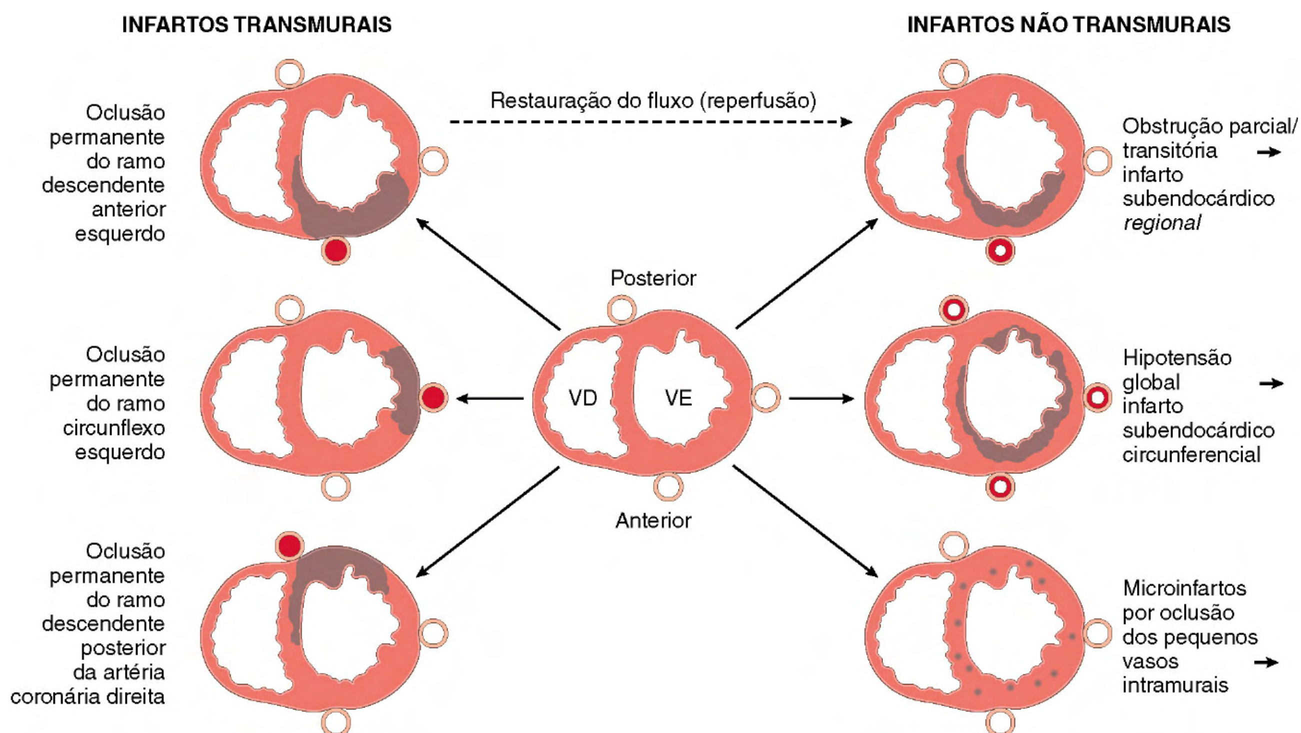


Figura 10-9 Dependência do infarto do miocárdio do local e da natureza da perfusão diminuída. *Esquerda*, Os padrões do infarto transmural que resulta da oclusão da principal artéria coronária. O ventrículo direito pode ser afetado pela oclusão da artéria coronária principal direita (não mostrado). *Direita*, Os padrões do infarto que resulta da oclusão parcial ou transitória (*no alto*), de hipotensão global superposta a uma doença vascular fixa que afeta os três vasos (*no meio*) ou da oclusão de pequenos vasos intramiocárdicos (*embaixo*).

DAE ou ramos marginais da artéria CE. Já a aterosclerose e a trombose significativas de ramos intramiocárdicos penetrantes das artérias coronárias são raras.

Embora as três principais artérias coronárias sejam artérias terminais, esses vasos epicárdicos estão interconectados por numerosas anastomoses intercoronarianas (**circulação colateral**). Apesar de esses canais estarem normalmente fechados, o estreitamento gradual de uma artéria permite que o sangue flua das áreas de alta pressão para as áreas de baixa pressão por meio dos canais colaterais. Assim, a dilatação progressiva dos vasos colaterais pode tornar possível a irrigação adequada de áreas do miocárdio, mesmo que um vaso epicárdico esteja obstruído. Com base no tamanho do vaso envolvido e no grau da circulação colateral, os infartos do miocárdio podem apresentar um dos seguintes padrões:

- Os **infartos transmurais** envolvem toda a espessura do ventrículo e são causados pela oclusão de vasos epicárdicos, a qual resulta da combinação de aterosclerose crônica com trombose aguda; os IMs transmurais normalmente produzem elevações do segmento ST do eletrocardiograma (ECG), e pode haver ondas Q negativas, com perda de amplitude da onda R. Esses infartos também são chamados de IMs com ST elevado (IMESTs).
- Os **infartos subendocárdicos** são IMs limitados ao terço interno do miocárdio; esses infartos normalmente não exibem elevações do segmento ST ou ondas Q no traçado do ECG. Como já foi mencionado, a região subendocárdica é mais vulnerável à hipoperfusão e à hipóxia. Assim, na presença de doença arterial coronariana grave, diminuições transitórias do fornecimento de oxigênio (como resultado de hipotensão, anemia ou pneumonia) ou aumentos da demanda de oxigênio (como ocorre na taquicardia e na hipertensão) podem provocar lesão isquêmica subendocárdica. Esse padrão também pode ocorrer quando um trombo oclusivo sofre lise antes que ocorra um infarto de espessura total.
- Os **infartos microscópicos** ocorrem quando há oclusões de pequenos vasos e podem não exibir nenhuma alteração diagnóstica no ECG. Podem ocorrer nos casos de vasculite, formação de êmbolos a partir de vegetações valvares ou trombos murais, ou de espasmo vascular decorrente da elevação de catecolaminas — endógenas (p. ex., feocromocitoma ou estresse extremo) ou exógenas (p. ex., cocaína).

MORFOLOGIA

Quase todos os infartos transmurais (que envolvem 50% ou mais da espessura do ventrículo) afetam pelo menos uma parte do ventrículo esquerdo e/ou do septo interventricular. Aproximadamente 15-30% dos IMs que afetam a parede posterior ou posterosseptal também se estendem até o ventrículo direito. Os infartos isolados do ventrículo direito ocorrem em apenas 1-3% dos casos. Mesmo nos infartos transmurais, observa-se uma margem estreita (de aproximadamente 0,1 mm) de miocárdio subendocárdico viável que é preservada pela difusão de oxigênio e nutrientes do lúmen ventricular.

Os aspectos macroscópico e microscópico de um IM dependem da idade da lesão. As áreas de lesão passam por uma sequência progressiva e altamente característica de alterações morfológicas que englobam necrose por coagulação, inflamação

Tabela 10-3 Evolução das Alterações Morfológicas do Infarto do Miocárdio

Intervalo de Tempo	Características Macroscópicas	Achados à Microscopia Óptica	Achados à Microscopia Eletrônica
Lesão Reversível			
0-1 ½ hora	Nenhuma	Nenhuma	Relaxamento das miofibrilas; perda de glicogênio; tumefação das mitocôndrias
Lesão Irreversível			
½-4 horas	Nenhuma	Geralmente nenhuma; ondulação variável das fibras na borda	Ruptura dos sarcolemas; mitocôndrias com densidades amorfas
4-12 horas	Às vezes mosqueamento escuro	Início da necrose por coagulação; edema; hemorragia	
12-24 horas	Mosqueamento escuro	Continuação da necrose por coagulação; picnose dos núcleos; miócitos com hipereosinofilia; necrose marginal com faixas de contração; início do infiltrado neutrofílico	
1-3 dias	Mosqueamento com a área central do infarto de cor amarelo-acastanhada	Necrose por coagulação com perda de núcleos e das estriações; infiltrado intersticial de neutrófilos	
3-7 dias	Borda hiperêmica; amolecimento central amarelo-acastanhado	Início da desintegração das miofibras mortas e morte de neutrófilos; fase inicial da fagocitose das células mortas por macrófagos na borda do infarto	
7-10 dias	Amolecimento e coloração amarelo-acastanhada em grau máximo com bordas deprimidas vermelho-acastanhadas	Fagocitose bem desenvolvida das células mortas; fase inicial da formação do tecido de granulação fibrovascular nas bordas	
10-14 dias	Infarto com bordas deprimidas e vermelho-acinzentadas	Tecido de granulação bem organizado com novos vasos sanguíneos e deposição de colágeno	
2-8 semanas	Cicatriz cinza-esbranquiçada, que progride da borda para o centro do infarto	Aumento da deposição de colágeno e diminuição da celularidade	
>2 meses	Cicatrização completa	Cicatriz colagenosa densa	

aguda, inflamação crônica e, por fim, fibrose (Tabela 10-3). A necrose do miocárdio prossegue invariavelmente até a formação de uma cicatriz sem ocorrer regeneração significativa; já existem estudos que analisam a possibilidade de se utilizar células-tronco teciduais na regeneração do miocárdio funcional, porém eles ainda não deram frutos.

A identificação de infartos do miocárdio muito recentes pode ser uma tarefa desafiadora, principalmente quando a morte ocorre poucas horas depois. **Os infartos do miocárdio com menos de 12 horas geralmente não são macroscopicamente visíveis**. Contudo, os infartos com mais de três horas podem ser visualizados quando se tinge o miocárdio com corantes vitais, como o cloreto de trifeniltetrazólio, um substrato para lactato desidrogenase. Essa enzima está depletada na área da necrose isquêmica (ela vaza das células lesadas), por isso a área infartada não se cora (área pálida), enquanto as cicatrizes antigas ficam brancas e brilhantes (Fig. 10-10). **Cerca de 12-24 horas após um IM, a área afetada geralmente pode ser identificada macroscopicamente pela coloração vermelho-azulada que resulta de sangue aprisionado, estagnado**. Depois disso, os infartos tornam-se progressivamente mais bem definidos como áreas amarelo-acastanhadas e amolecidas; cerca de 10-14 dias depois, os infartos são margeados por tecido de granulação hiperêmico (altamente vascularizado). Durante as semanas seguintes, o tecido infartado transforma-se em tecido fibroso.

O aspecto microscópico também passa por uma sequência característica de alterações (Tabela 10-3 e Fig. 10-11). As características típicas da necrose por coagulação (Capítulo 1) tornam-se detectáveis 4-12 horas após o infarto. "Fibras onduladas" também podem ser encontradas nas bordas do infarto; elas refletem o estiramento e o encurvamento das fibras mortas não contráteis. A isquemia subletal também pode induzir a **vacuolização intracelular dos miócitos**; esses miócitos estão viáveis, mas com frequência são muito pouco contráteis.

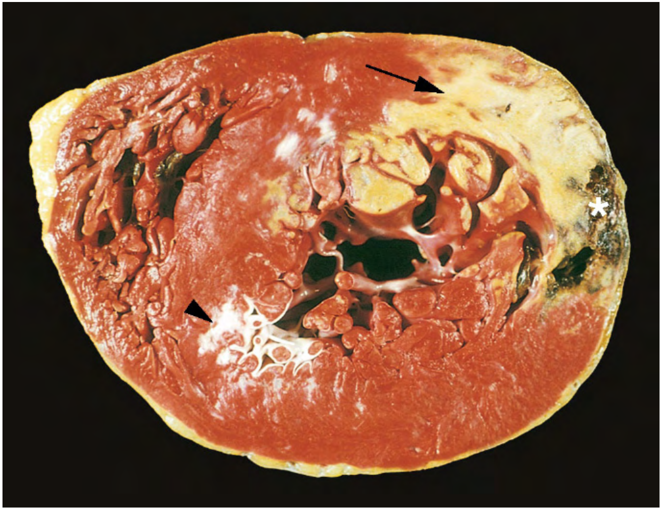


Figura 10-10 Infarto agudo do miocárdio da parte posterolateral do ventrículo esquerdo revelado pela falha de tingimento pelo cloreto de trifeniltetrazólio nas áreas de necrose (*seta*); a ausência de tingimento se deve ao vazamento das enzimas que ocorre após a morte das células. Note a cicatriz anterior (*cabeça de seta*), que indica infarto antigo. A hemorragia no miocárdio da borda direita do infarto (*asterisco*) se deve à ruptura do ventrículo, que foi a causa aguda da morte desse paciente (a parede posterior está no alto da fotografia).

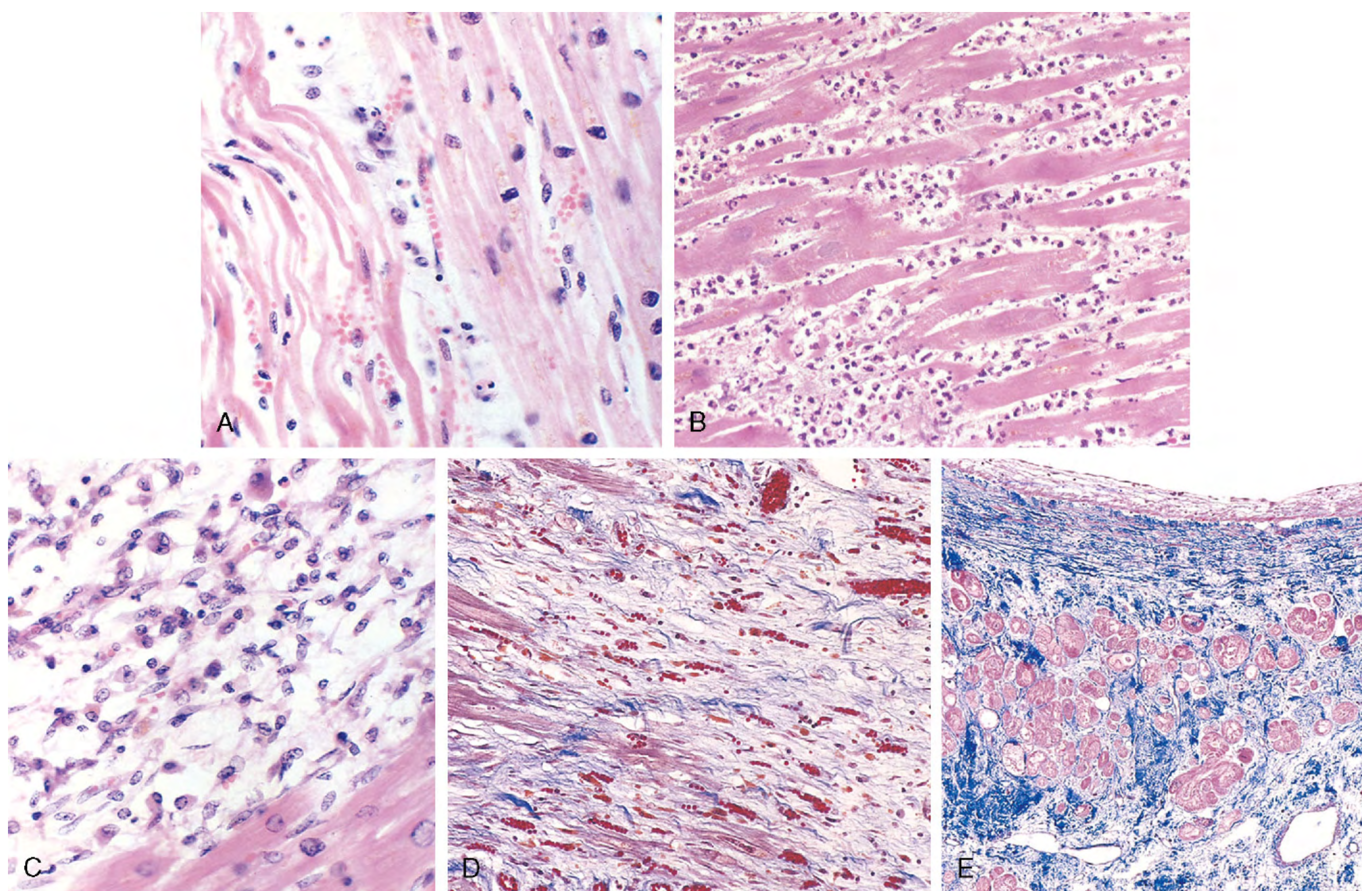


Figura 10-11 Características microscópicas do infarto do miocárdio e seu reparo. **A,** Infarto com um dia que mostra necrose por coagulação e fibras onduladas que podem ser comparadas com as fibras normais adjacentes (*direita*). As células necrosadas estão isoladas pelo líquido do edema. **B,** Infiltrado neutrofílico denso na área de um infarto de 2-3 dias. **C,** Remoção quase completa dos miócitos necrosados por macrófagos fagocitários (7-10 dias). **D,** Tecido de granulação caracterizado por tecido conjuntivo frouxo e capilares abundantes. **E,** Infarto do miocárdio cicatrizado que consiste em uma cicatriz colagenosa densa. Presença de algumas células musculares cardíacas residuais. Em **D** e **E**, a coloração usada foi o tricrômico de Masson, que cora o colágeno de azul.

O miocárdio necrosado provoca inflamação aguda (normalmente mais intensa 1-3 dias após o infarto), seguida por uma onda de macrófagos que removem os miócitos necrosados e os fragmentos de neutrófilos (mais pronunciada 5-10 dias após o IM). A zona infartada é substituída progressivamente por tecido de granulação (mais evidente 1-2 semanas após o IM), que, por sua vez, forma a base provisória sobre a qual se assenta a cicatriz colagenosa densa. Na maioria dos casos, a cicatrização está bem avançada perto do final da sexta semana, mas a eficiência do reparo depende do tamanho da lesão original. A cicatrização requer a migração de células inflamatórias e o crescimento de novos vasos a partir das margens do infarto. Assim, o IM cicatriza das bordas para o centro, e um infarto grande pode não cicatrizar tão rápido ou tão bem quanto um infarto pequeno. Assim que o IM estiver totalmente cicatrizado, será impossível determinar sua idade: a cicatriz fibrosa de um IM ocorrido há oito semanas é semelhante à cicatriz de um IM com 10 anos de idade.

Modificação de um Infarto pela Reperfusão

Nos casos de IAM, o objetivo terapêutico é salvar a maior quantidade possível de miocárdio isquêmico; essa tarefa é realizada por meio da restauração da perfusão tecidual o mais rápido possível (daí o ditado "tempo é miocárdio"). A *reperfusão* é obtida por trombólise (dissolução do trombo pelo ativador tecidual do plasminogênio), angioplastia ou cirurgia de revascularização do miocárdio. Infelizmente, apesar de a preservação da parte viável (mas em risco) do coração poder melhorar os desfechos a curto e a longo prazo, a reperfusão não traz somente benefícios. De fato, a restauração do fluxo sanguíneo nos tecidos isquêmicos pode provocar um dano local *maior* do que o já ocorrido — é a chamada *lesão por reperfusão*. Os fatores que contribuem para o surgimento da lesão por reperfusão englobam: 1) disfunção mitocondrial: a isquemia altera a permeabilidade da membrana das mitocôndrias, o que permite a entrada de proteínas nessas organelas. Como consequência, a mitocôndria torna-se tumefata e sua membrana externa se rompe, liberando o conteúdo da mitocôndria, o qual promove a apoptose; 2) hipercontratura dos miócitos: durante os períodos de isquemia, os níveis intracelulares de cálcio estão aumentados como resultado da perturbação do ciclo do cálcio e da lesão do sarcolema. Depois da reperfusão, a contração das miofibrilas fica aumentada e descontrolada, o que causa danos ao citoesqueleto e morte celular; 3) os radicais livres que incluem o ânion superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o ácido hipocloroso (HOCl), o peroxinitrito derivado do óxido nítrico e os radicais hidroxila (OH^-) são produzidos minutos após o início da reperfusão e danificam os miócitos ao alterarem as proteínas e os fosfolipídios da membrana; 4) a agregação de leucócitos, que pode obstruir a microvasculatura e contribuir para o fenômeno de "não refluxo". Além disso, os leucócitos produzem proteases e elastases que provocam a morte celular; 5) a ativação das plaquetas e do complemento

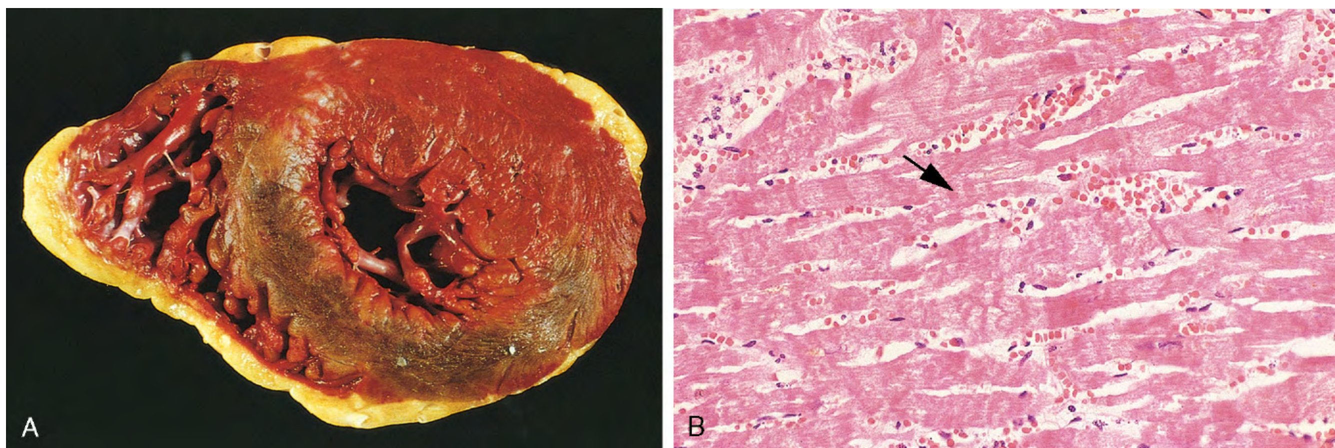


Figura 10-12 Infarto do miocárdio reperfundido. **A,** A superfície de corte do coração (corado com cloreto de trifeniltetrazólio) exibe grande infarto do miocárdio da parede anterior que está hemorrágico por causa do sangramento dos vasos lesados. A parede posterior está *no alto* da foto. **B,** Observa-se ao microscópio hemorragia e faixas de contração visíveis como estriações transversais muito hipereosinofílicas que cruza as miofibras (*seta*).

também contribui para a lesão da microcirculação. Acredita-se que a ativação do complemento desempenhe alguma função no fenômeno de não refluxo ao danificar o endotélio.

A Figura 10-12 mostra o aspecto típico do miocárdio reperfundido nos casos de IAM. Esses infartos normalmente são hemorrágicos como consequência da lesão e do extravasamento vasculares. Ao exame microscópico, os miócitos com lesão irreversível que sofrem reperfusão exibem *necrose com faixas de contração*; nesse processo patológico, a entrada de cálcio através da membrana plasmática dos miócitos intensifica as interações actina-miosina, resultando na formação de faixas intensamente eosinofílicas de sarcômeros hipercontraídos. Na ausência de ATP, os sarcômeros não conseguem relaxar e ficam presos em um estado agonizante de tetania. Assim, enquanto *a reperfusão pode salvar as células com lesão reversível, ela também altera a morfologia das células com lesão irreversível.*

Características Clínicas

O IM clássico é anunciado por dor (ou pressão) torácica subesternal intensa e em aperto que pode irradiar para o pescoço, a mandíbula, o epigástrio ou o braço esquerdo. Ao contrário da angina *pectoris*, a dor normalmente dura vários minutos a horas e não diminui com a administração de nitroglicerina ou com repouso. Contudo, em uma minoria considerável de pacientes (10-15%), os IMs provocam sinais e sintomas atípicos e podem até ser totalmente assintomáticos. Esses infartos "silenciosos" são particularmente comuns nos pacientes diabéticos (cuja neuropatia autônoma pode impedir a percepção da dor) e nos idosos.

O pulso geralmente é rápido e fraco, e os pacientes muitas vezes apresentam sudorese intensa e náuseas (particularmente quando o IM afeta a parede posterior). A dispneia é comum e atribuída à contratilidade miocárdica deficiente e à disfunção do aparelho da valva atrioventricular esquerda, que levam à congestão e ao edema pulmonares agudos. Nos IMs maciços (que envolvem mais de 40% do ventrículo esquerdo), os pacientes desenvolvem choque cardiogênico.

As *alterações eletrocardiográficas* são importantes para o diagnóstico do IM; elas englobam ondas Q, segmentos ST anormais e ondas T invertidas (as duas últimas representam alterações da repolarização do miocárdio). Arritmias causadas por anomalias elétricas no miocárdio isquêmico e no sistema de condução são comuns; de fato, a morte súbita cardíaca decorrente de arritmia fatal é responsável pela maioria das mortes relacionadas a IMs que ocorrem antes da hospitalização.

A *avaliação laboratorial* do IM baseia-se na determinação dos níveis sanguíneos de macromoléculas que extravasam através das membranas das células lesadas do miocárdio (Fig. 10-13); essas moléculas incluem a mioglobina, as troponinas cardíacas T e I (TnT, TnI), a creatina cinase (CK) (mais especificamente a isoforma miocárdica CK-MB) e a lactato desidrogenase. As troponinas e a CK-MB têm especificidade e sensibilidade elevadas para lesão miocárdica.

- A CK-MB continua a ser um marcador valioso de lesão miocárdica, perdendo apenas para as troponinas específicas do coração (ver adiante). A atividade da CK total não é um marcador confiável de lesão cardíaca, já que várias isoformas dessa enzima também são encontradas no encéfalo, no miocárdio e no músculo esquelético. Contudo, a isoforma CK-MB — que provém principalmente do miocárdio, mas que também está presente em níveis baixos no músculo esquelético — é o indicador mais específico de lesão cardíaca.

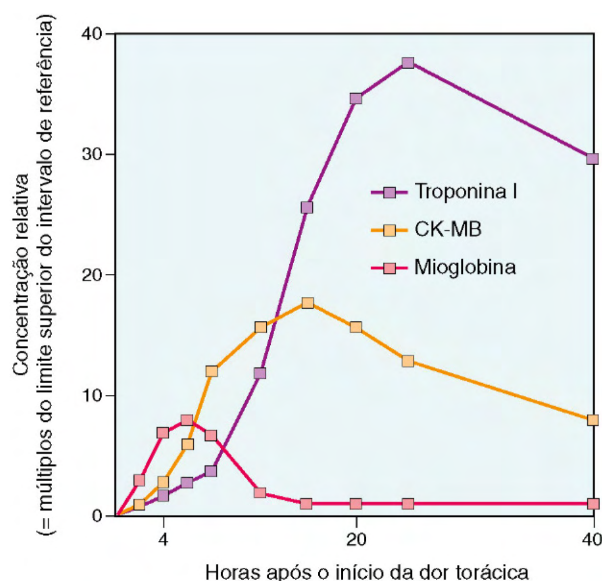


Figura 10-13 Os valores da troponina I e da forma miocárdica da creatina cinase (CK-MB) obtidos em diferentes momentos podem ser usados para estimar o tamanho e o tempo de duração dos IMs.

A atividade da CK-MB começa a se elevar 2-4 horas após o IM, atinge um pico 24-48 horas depois e volta ao normal em aproximadamente 72 horas.

- A TnI e a TnT normalmente não são encontradas na circulação; contudo, quando ocorre um IAM, as duas são detectáveis 2-4 horas após o infarto, e seus níveis atingem valores máximos em 48 horas e permanecem elevados durante 7-10 dias. Embora a troponina cardíaca e a CK-MB sejam marcadores igualmente sensíveis dos estágios iniciais de um IM, a persistência de níveis elevados de troponina por aproximadamente 10 dias permite o diagnóstico de um IAM muito tempo depois de os níveis de CK-MB terem retornado ao normal. Quando a reperfusão ocorre, os níveis de troponina e CK-MB podem atingir valores séricos máximos mais cedo por causa da remoção mais rápida da enzima do tecido necrosado.

Consequências e Complicações do Infarto do Miocárdio

Progressos extraordinários foram feitos para melhorar os desfechos dos pacientes após um IAM; a *taxa de mortalidade hospitalar* global por IM é de aproximadamente 7%. Infelizmente, a mortalidade fora do hospital é consideravelmente maior: um terço das pessoas que sofrem um IM com elevação do segmento ST (IMEST) morre, geralmente de arritmia, dentro de uma hora após o início dos sintomas, antes de receberem atendimento médico adequado. Essas estatísticas fazem com que a taxa crescente de doença arterial coronariana nos países em desenvolvimento com poucas instalações hospitalares seja ainda mais preocupante.

Quase 75% dos pacientes apresentam uma ou mais das seguintes complicações após um IAM (Fig. 10-14):

- *Disfunção contrátil*. Em geral, os IMs afetam a função de bombeamento do ventrículo esquerdo de modo proporcional ao volume da lesão. Na maioria dos casos, há algum grau de insuficiência do ventrículo esquerdo manifestada como hipotensão, congestão pulmonar e edema pulmonar. A "falência da bomba" grave (*choque cardiogênico*) ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes com IM transmural e normalmente está associada a infartos que causam lesão em 40% ou mais do ventrículo esquerdo.
- *Disfunção dos músculos papilares*. Embora a ruptura dos músculos papilares seja pouco comum após um IM, com frequência esses músculos se tornam disfuncionais e, como resultado da isquemia, podem se contrair de modo deficiente, causando regurgitação mitral pós-infarto. Posteriormente, a fibrose e o encurtamento dos músculos papilares ou a dilatação ventricular global também podem causar insuficiência da valva atrioventricular esquerda.

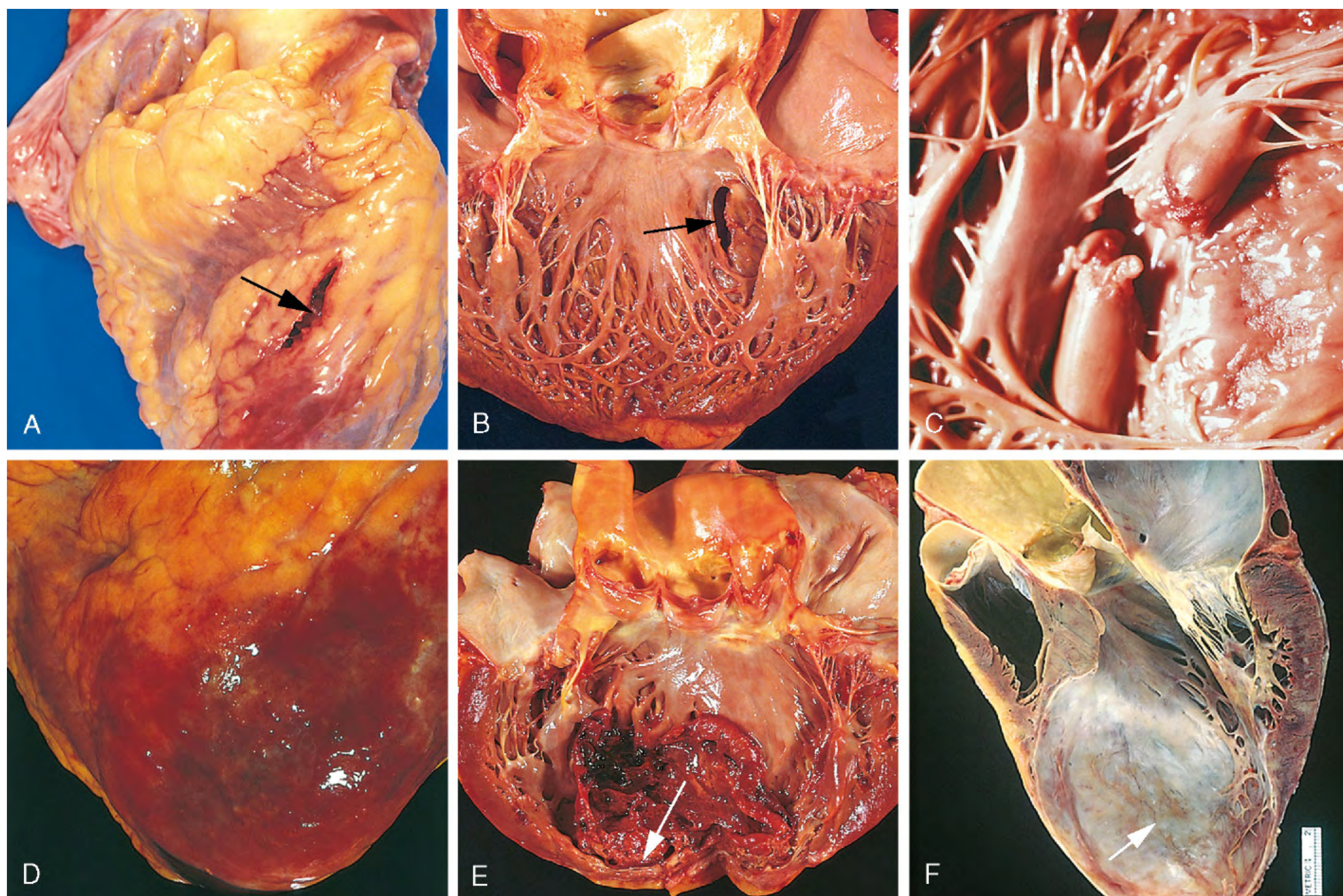


Figura 10-14 Complicações do infarto do miocárdio. **A-C,** Ruptura do coração. **A,** Ruptura do miocárdio da parede anterior livre (*seta*). **B,** Ruptura do septo ventricular (*seta*). **C,** Ruptura de um músculo papilar. **D,** Pericardite fibrinosa — observa-se a superfície hemorrágica e rugosa do epicárdio que cobre um infarto agudo. **E,** Expansão recente de um infarto anteroapical com estiramento e adelgaçamento da parede (*seta*) e trombo mural. **F,** Grande aneurisma na parte apical do ventrículo esquerdo (*seta*).

(A-E, Reproduzida com permissão de Schoen FJ: Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles, Philadelphia, WB Saunders, 1989; F, Cortesia de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)

- *Infarto do ventrículo direito*. Embora o infarto isolado do ventrículo direito ocorra em apenas 1-3% dos IMs, o infarto do septo ou do ventrículo esquerdo muitas vezes é acompanhado de lesão no ventrículo direito. Em ambos os casos, a insuficiência cardíaca direita é um desfecho comum, que leva ao acúmulo de sangue na circulação venosa e à hipotensão sistêmica.
- *Ruptura do miocárdio*. A ruptura é uma complicação vista em apenas 1-5% dos IMs, mas, quando ocorre, geralmente é fatal. A ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo é mais comum e geralmente causa hemopericárdio e tamponamento cardíaco rapidamente fatais (Fig. 10-14, A). A ruptura do septo ventricular cria um DSV com *shunt* da esquerda para a direita (Fig. 10-14, B), e a ruptura dos músculos papilares produz regurgitação mitral grave (Fig. 10-14, C). A ruptura ocorre principalmente 3-7 dias após o infarto — o período do processo de cicatrização quando a lise do tecido conjuntivo miocárdico é máxima e quando grande parte do infarto foi transformada em tecido de granulação mole e friável. Os fatores de risco para a ruptura da parede livre englobam idade acima de 60 anos, infartos na parede anterior ou lateral, sexo feminino, ausência de hipertrofia do ventrículo esquerdo e primeiro IM (já que a cicatrização associada a IMs prévios tende a limitar o risco de laceração do miocárdio).
- *Arritmias*. Os IMs causam *irritabilidade miocárdica* e *distúrbios da condução que provocam morte súbita*. Aproximadamente 90% dos pacientes desenvolvem alguma forma de distúrbio do ritmo, e a incidência é maior entre os pacientes que sofrem um infarto com elevação do ST do que entre os que sofrem um infarto sem elevação do ST. As arritmias associadas aos IMs englobam o bloqueio cardíaco de diferentes graus (inclusive assistolia), a bradicardia, as taquiarritmias supraventriculares, as contrações ventriculares prematuras ou a taquicardia ventricular e a fibrilação ventricular. O risco de arritmias graves (p. ex., fibrilação ventricular) é maior na primeira hora e declina nas horas seguintes.
- *Pericardite*. Os IMs transmurais podem provocar pericardite fibrino-hemorrágica; essa pericardite é uma manifestação epicárdica da inflamação miocárdica subjacente (Fig. 10-14, D). A pericardite manifesta-se como dor torácica anterior e atrito pericárdico; normalmente surge 2-3 dias após o infarto e desaparece gradualmente nos dias que se seguem. Os infartos extensos ou a inflamação pericárdica grave às vezes podem provocar derrames grandes ou se organizar e formar aderências densas que, com o tempo, manifestam-se como lesão constritiva.
- *Dilatação das câmaras*. Por causa do enfraquecimento do músculo necrosado, pode haver estiramento, afinamento e dilatação da região infartada (sobretudo nos infartos anterosseptais).
- *Trombo mural*. Em qualquer infarto, a combinação de contratilidade miocárdica reduzida (que causa estase) com lesão endocárdica (que produz uma superfície trombogênica) pode favorecer o aparecimento de *trombose mural* (Fig. 10-14, E) que, com o tempo, conduz ao *tromboembolismo* do lado esquerdo.
- *Aneurisma ventricular*. Uma complicação tardia, os aneurismas do ventrículo geralmente resultam de infarto transmural anterosseptal grande que, ao cicatrizar, forma uma parede fina de tecido cicatricial (Fig. 10-14, F). Embora os aneurismas ventriculares originem com frequência trombos murais, arritmias e insuficiência cardíaca, eles não se rompem.
- *Insuficiência cardíaca tardia progressiva*. Será discutida mais adiante no tópico "CI crônica".

O risco de complicações e o prognóstico após o IM dependem do tamanho, do local e do tipo do infarto (subendocárdico *versus* transmural). Assim, os infartos transmurais grandes estão associados a uma probabilidade maior de choque cardiogênico, arritmias e ICC tardia, e os pacientes com IMs transmurais anteriores correm risco maior de ruptura da parede livre, expansão do infarto e formação de trombos murais e aneurismas. Já os infartos transmurais posteriores têm maior propensão a apresentar como complicações bloqueios de condução graves, envolvimento do ventrículo direito ou ambos; quando DSVs de início agudo surgem nessa área, seu tratamento é difícil. Em geral, os pacientes com infarto anterior têm evolução clínica muito pior do que aqueles com infarto posterior. Nos infartos subendocárdicos, os trombos podem se formar na superfície do endocárdio, mas raramente ocorre pericardite, ruptura e aneurismas.

Além da cicatrização já mencionada, o miocárdio viável restante tenta compensar a perda de massa contrátil. As regiões não infartadas sofrem hipertrofia e dilatação; juntamente com a cicatrização e o adelgaçamento das zonas infartadas, as alterações são coletivamente denominadas *remodelamento ventricular*. A hipertrofia compensatória inicial do miocárdio não infartado é benéfica para a hemodinâmica. No entanto, o efeito adaptativo do remodelamento poderá ser sobrepujado e o funcionamento ventricular poderá declinar se houver expansão do infarto e formação de aneurisma ventricular.

O prognóstico a longo prazo após um IM depende de vários fatores, dos quais os mais importantes são o funcionamento do ventrículo esquerdo e a gravidade do estreitamento aterosclerótico dos vasos que irrigam o miocárdio viável remanescente. A taxa de mortalidade global dentro do primeiro ano é de cerca de 30% e inclui aqueles que morrem antes de chegar a um hospital. Depois do primeiro ano, a taxa de mortalidade anual é de 3-4%.

Cardiopatia Isquêmica Crônica

A CI crônica, também chamada de *miocardiopatia isquêmica*, é basicamente uma insuficiência cardíaca progressiva que resulta da lesão do miocárdio por isquemia. Na maioria dos casos, há história de IM prévio. Nesse contexto, a CI crônica surge quando os mecanismos compensatórios (p. ex., a hipertrofia) do miocárdio viável restante começam a falhar. Em outros casos, a DAC obstrutiva grave pode causar disfunção miocárdica difusa sem infarto evidente.

MORFOLOGIA

Os pacientes com CI crônica normalmente exibem **dilatação e hipertrofia do ventrículo esquerdo**, frequentemente com áreas distintas de cicatrização cinza-esbranquiçadas que correspondem a infartos prévios cicatrizados. Invariavelmente, observa-se aterosclerose de grau moderado a intenso nas artérias coronárias e, às vezes, oclusão total. O endocárdio geralmente mostra espessamento fibroso focal, e pode haver trombos murais. Os achados microscópicos incluem hipertrofia do miocárdio, vacuolização difusa dos miócitos subendocárdicos e fibrose resultante de infarto prévio.

Características Clínicas

A insuficiência cardíaca progressiva grave caracteriza a CI crônica, às vezes pontuada por novos episódios de angina

ou infarto. Os IMs intercorrentes, as arritmias e a ICC são responsáveis pela maior parte da morbidade e da mortalidade associadas.

Células-tronco Cardíacas

Por causa da grave morbidade associada à cardiopatia isquêmica, há muito interesse em explorar o uso das células-tronco cardíacas para substituir o miocárdio lesado. Embora a regeneração cardíaca de metazoários (tritões e peixes-zebra) esteja bem descrita, o miocárdio dos animais das ordens mais altas é classicamente considerado uma população de células pós-mitóticas sem potencial de replicação. No entanto, há cada vez mais evidências que apontam para a presença de precursores derivados da medula óssea — assim como de uma pequena população de células-tronco residentes no miocárdio — capazes de repovoar o coração de mamíferos. Essas células são caracterizadas pela expressão de um grupo de marcadores de superfície celular que permitem seu isolamento e purificação. Além de se autorrenovarem, as células-tronco cardíacas dão origem a todas as linhagens celulares encontradas no miocárdio. Como todas as células-tronco teciduais, sua frequência é muito baixa. Elas têm taxa intrínseca de proliferação baixa, a qual é maior nos recém-nascidos e diminui com a idade. Vale destacar que o número de células-tronco e de suas descendentes aumenta após hipertrofia ou lesão do miocárdio, ainda que em grau limitado, visto que os corações que sofrem IM não recuperam nenhuma função significativa na zona necrosada. No entanto, a possibilidade de estimular a proliferação dessas células *in vivo* é fascinante, visto que a reprodução dessas células poderia facilitar a recuperação da função do miocárdio após um IAM ou na CI crônica. Por outro lado, a expansão *ex vivo* e a subsequente administração dessas células após um IM é outra área de intensa investigação. Infelizmente, os resultados obtidos até o momento não são animadores. As células-tronco implantadas podem exibir alguma diferenciação em cardiomiócitos, mas a duração desse benefício é limitada, e elas não contribuem de modo significativo para a restauração da força contrátil; além disso, a integração anômala ao sistema de condução do coração hospedeiro traz o risco da formação de focos arrítmicos autônomos.

RESUMO

Cardiopatia Isquêmica

- Na grande maioria dos casos, a isquemia cardíaca resulta da aterosclerose das artérias coronárias; o vasoespasmo, a vasculite e a embolia são causas menos comuns.
- A isquemia cardíaca resulta do desequilíbrio entre o suprimento sanguíneo coronariano e a demanda do miocárdio, e manifesta-se como síndromes diferentes, ainda que sobrepostas:
  - A *angina pectoris* consiste em dor torácica aos esforços físicos que é provocada pela perfusão inadequada e, normalmente, é o resultado da doença aterosclerótica que produz estenose vascular fixa de mais de 70% (também chamada de estenose crítica).
  - A *angina instável* resulta de pequena fissura ou ruptura em uma placa aterosclerótica que desencadeia a agregação plaquetária, vasoconstrição e formação de um trombo mural que não precisa ser obrigatoriamente oclusivo.
  - O *infarto agudo do miocárdio* normalmente resulta da trombose aguda após a ruptura de uma placa; a maioria ocorre em placas que não apresentavam previamente estenose crítica.
  - A *morte súbita cardíaca* geralmente resulta de arritmia fatal, normalmente sem lesão miocárdica aguda significativa.
  - A *miocardiopatia isquêmica* consiste na insuficiência cardíaca progressiva que resulta de lesão isquêmica decorrente de infarto(s) prévio(s) ou de isquemia crônica.
- A isquemia do miocárdio leva à perda da função dos miócitos após 1-2 minutos, mas causa necrose apenas depois de 20-40 minutos. O infarto do miocárdio é diagnosticado com base nos sintomas, nas alterações eletrocardiográficas e na quantificação sérica da CK-MB e das troponinas. As alterações macroscópicas e microscópicas do infarto só surgem depois de algumas horas ou dias.
- O infarto pode ser modificado por intervenção terapêutica (p. ex., trombólise ou implantação de *stent*), que salva o miocárdio em risco, mas que também pode provocar lesão por reperfusão.
- As complicações do infarto incluem ruptura ventricular, ruptura de músculos papilares, formação de aneurisma, trombo mural, arritmia, pericardite e ICC.

ARRITMIAS

Como se sabe, o coração tem um sistema de condução especializado que consiste em miócitos excitatórios que regulam a frequência e o ritmo da contração cardíaca e são essenciais para o funcionamento normal do coração. Esse sistema é influenciado por estímulos neurais diretos (p. ex., estimulação vagal), agentes adrenérgicos (p. ex., epinefrina [adrenalina]), pela hipóxia e pela concentração de potássio (isto é, a hipercalemia pode bloquear totalmente a transmissão de sinais). Os componentes do sistema de condução englobam (1) o marca-passo *sinoatrial* ou *nó sinoatrial* (*SA*) (localizado na junção do apêndice do átrio direito com a veia cava superior), (2) o *nó atrioventricular* (*AV*) (localizado no átrio direito, ao longo do septo atrial), (3) o *fascículo atrioventricular* (*feixe de His*), que comunica o átrio direito ao septo ventricular, e suas subsequentes divisões em (4) ramos direito e esquerdo, que estimulam os respectivos ventrículos.

Os distúrbios da condução miocárdica podem ser prolongados ou esporádicos (*paroxísticos*). Os ritmos anormais podem ter início em qualquer ponto do sistema de condução, desde o nó SA até o nível de um miócito individual, e normalmente têm origem no átrio (*supraventriculares*) ou no miocárdio ventricular. As arritmias podem se manifestar como *taquicardia* (frequência cardíaca rápida), *bradicardia* (frequência cardíaca lenta), ritmo irregular com contração ventricular normal, despolarização caótica sem contração ventricular funcional (*fibrilação ventricular*) ou como ausência total de atividade elétrica (*assistolia*). Os pacientes podem não ter consciência do distúrbio de ritmo ou sentir que o coração está "acelerado", ou seja, ter *palpitações*; a perda do débito cardíaco adequado que resulta de uma arritmia prolongada pode produzir tontura

(quase síncope), perda de consciência (*síncope*) ou *morte súbita cardíaca* (ver adiante).

A lesão isquêmica é a causa mais comum dos distúrbios de ritmo, por causa da lesão direta ou da dilatação das câmaras cardíacas e a consequente perturbação da ativação do sistema de condução.

As arritmias resultantes de causas herdadas são bem menos comuns e se devem a mutações nos genes que controlam vários canais de íons que, por sua vez, regulam a despolarização e a repolarização das células miocárdicas. Essas *canalopatias* são as principais causas (mas felizmente incomuns) das arritmias fatais. Elas estão por trás de alguns casos de morte súbita cardíaca, que será discutida mais adiante.

Morte Súbita Cardíaca

A morte súbita cardíaca (MSC) com frequência é definida como a morte inesperada que normalmente resulta de arritmias ventriculares sustentadas em indivíduos com cardiopatia estrutural subjacente que pode ou não ter sido sintomática no passado. Cerca de 300.000-400.000 pessoas são vítimas de MSC por ano apenas nos Estados Unidos. A doença arterial coronariana é a principal causa de morte e é responsável por 80-90% dos casos; infelizmente, a MSC é com frequência a primeira manifestação da cardiopatia isquêmica. Vale destacar que a necrópsia normalmente mostra apenas doença aterosclerótica grave crônica; a ruptura aguda de uma placa é encontrada em apenas 10-20% dos pacientes. IMs antigos cicatrizados estão presentes em cerca de 40% dos casos.

Entre as vítimas mais jovens, as causas não relacionadas à doença aterosclerótica são as mais comuns e compreendem:

- Anomalias hereditárias (canalopatias) ou adquiridas do sistema de condução cardíaco
- Anomalias congênitas das artérias coronárias
- Prolapso da valva atrioventricular esquerda
- Miocardite ou sarcoidose
- Miocardiopatia dilatada ou hipertrófica
- Hipertensão pulmonar
- Hipertrofia do miocárdio. O aumento da massa cardíaca é um fator de risco independente para MSC; assim, em algumas pessoas jovens que morrem subitamente, inclusive atletas, a hipertrofia hipertensiva ou o aumento inexplicável da massa cardíaca é o único achado patológico.

O mecanismo fundamental da MSC é com frequência uma arritmia fatal (p. ex., assistolia ou fibrilação ventricular). Note que não é necessário que ocorra um infarto evidente; 80-90% dos pacientes que têm MSC, mas são ressuscitados, não apresentam nenhuma evidência enzimática ou eletrocardiográfica de necrose do miocárdio — mesmo quando a causa original é uma cardiopatia isquêmica! Embora a lesão isquêmica (e outras condições patológicas) possa afetar diretamente os principais componentes do sistema de condução, a maioria dos casos de arritmia fatal é desencadeada por irritabilidade elétrica do miocárdio de um local distante do sistema de condução.

A Figura 10-15 apresenta a relação entre a doença arterial coronariana e vários desfechos clínicos discutidos anteriormente.

As intervenções médicas melhoram consideravelmente o prognóstico dos pacientes vulneráveis à MSC, e a principal intervenção consiste no uso de cardioversores-desfibriladores automáticos que detectam e neutralizam eletricamente os episódios de fibrilação ventricular.

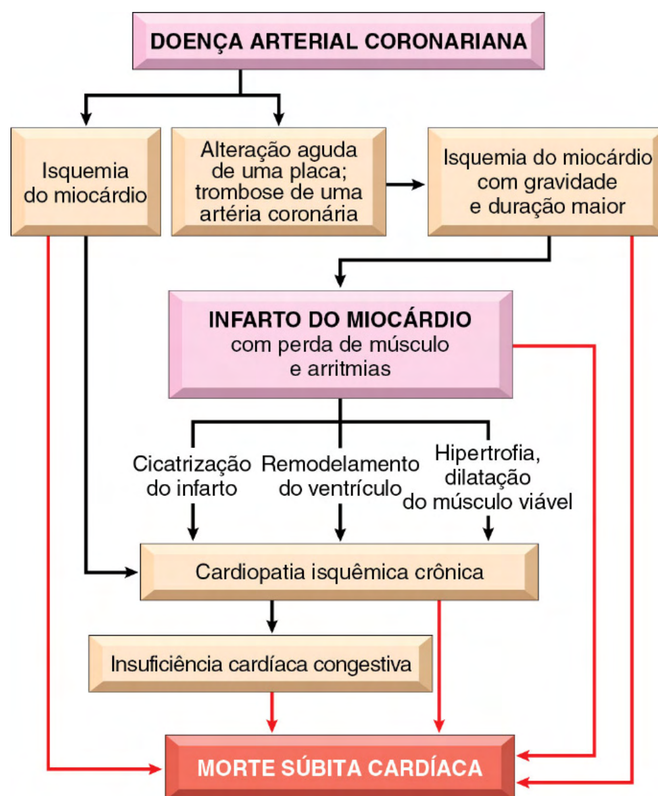


Figura 10-15 Rotas da progressão da cardiopatia isquêmica que mostram as relações entre a doença arterial coronariana e suas principais sequelas.

RESUMO

Arritmias

- As arritmias podem ser causadas por alterações isquêmicas ou estruturais no sistema de condução ou por instabilidade elétrica nos miócitos. Nos corações com estrutura normal, na maioria das vezes, as arritmias resultam de mutações que afetam os canais de íons e causam distúrbios na repolarização ou na despolarização.
- Com frequência, a MSC resulta de doença arterial coronariana que leva à isquemia. A irritabilidade miocárdica normalmente é causada por isquemia não fatal ou fibrose preexistente que resulta de lesão miocárdica prévia. Com menor frequência, a MSC decorre da ruptura aguda de uma placa seguida de trombose que provoca arritmia rapidamente fatal.

CARDIOPATIA HIPERTENSIVA

Conforme discutido no Capítulo 9, a hipertensão é um distúrbio comum associado à morbidade considerável e que afeta muitos órgãos, inclusive o coração, o encéfalo e os rins. A explanação apresentada a seguir enfocará especificamente as principais complicações cardíacas da hipertensão, as quais resultam da sobrecarga de pressão e da hipertrofia ventricular. A hipertrofia dos miócitos é uma resposta adaptativa à sobrecarga de pressão; no entanto, existem limites para a capacidade adaptativa do miocárdio, e a

hipertensão persistente pode, com o tempo, levar à disfunção miocárdica, à dilatação cardíaca, à ICC e até mesmo à morte súbita. Embora a cardiopatia hipertensiva afete com mais frequência o lado esquerdo do coração como consequência da hipertensão sistêmica, a hipertensão pulmonar também pode acarretar alterações hipertensivas no lado direito do coração — é o chamado *cor pulmonale*.

Cardiopatia Hipertensiva Sistêmica (Esquerda)

Os critérios para o diagnóstico da cardiopatia hipertensiva sistêmica são: (1) hipertrofia do ventrículo esquerdo na ausência de outra patologia cardiovascular (p. ex., estenose valvar) e (2) história ou evidências patológicas de hipertensão. O Framingham Heart Study estabeleceu de maneira inequívoca que até mesmo a hipertensão leve (acima de 140/90 mmHg), se prolongada por tempo suficiente, leva à hipertrofia do ventrículo esquerdo. Aproximadamente 25% da população dos Estados Unidos tem ao menos esse grau de hipertensão.

MORFOLOGIA

Conforme discutido anteriormente, a hipertensão sistêmica impõe uma sobrecarga de pressão ao coração e está associada a alterações macroscópicas e microscópicas um pouco diferentes daquelas causadas pela sobrecarga de volume. A característica básica da cardiopatia hipertensiva sistêmica é a **hipertrofia do ventrículo esquerdo**, normalmente sem dilatação ventricular até uma fase avançada do processo (Fig. 10-16, A). O peso do coração pode exceder 500 g (normal: 320-360 g), e a espessura da parede do ventrículo esquerdo pode ultrapassar 2 cm (normal: 1,2-1,4 cm). Com o tempo, o aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo confere a essa câmara uma rigidez que prejudica o enchimento diastólico e pode levar à dilatação do átrio esquerdo. Na cardiopatia hipertensiva sistêmica de longa duração que leva à insuficiência congestiva, o ventrículo normalmente está dilatado.

Ao exame microscópico, o diâmetro transversal dos miócitos está aumentado, os núcleos estão bastante aumentados e exibem hipercromasia (núcleos em "vagão de carga") e há fibrose intercelular.

Características Clínicas

A cardiopatia hipertensiva compensada normalmente é assintomática; suspeita-se de sua presença apenas quando a pressão arterial está elevada nos exames físicos de rotina ou quando o ECG ou o ecocardiograma revelam hipertrofia do ventrículo esquerdo. Em alguns pacientes, a doença é diagnosticada quando surge fibrilação atrial (decorrente do aumento do átrio esquerdo) e/ou ICC. Os mecanismos por meio dos quais a hipertensão leva à insuficiência cardíaca ainda não são totalmente compreendidos; provavelmente os miócitos hipertróficos não se contraem de modo eficiente, possivelmente por causa das anomalias estruturais dos sarcômeros recém-agrupados e porque o suprimento vascular é inadequado para satisfazer as demandas da massa muscular aumentada. Dependendo da gravidade e da duração da condição, da causa subjacente da hipertensão e da adequação do controle terapêutico, os pacientes podem (1) ter vida longa e morrer de causas não relacionadas, (2) desenvolver cardiopatia isquêmica progressiva em decorrência dos efeitos potencializadores da hipertensão sobre a aterosclerose coronariana, (3) sofrer lesão renal progressiva ou acidente vascular encefálico ou (4) desenvolver insuficiência cardíaca progressiva. O risco de morte súbita cardíaca também está aumentado. O controle eficaz da hipertensão pode impedir o desenvolvimento ou levar à regressão da hipertrofia cardíaca e dos riscos que a acompanham.

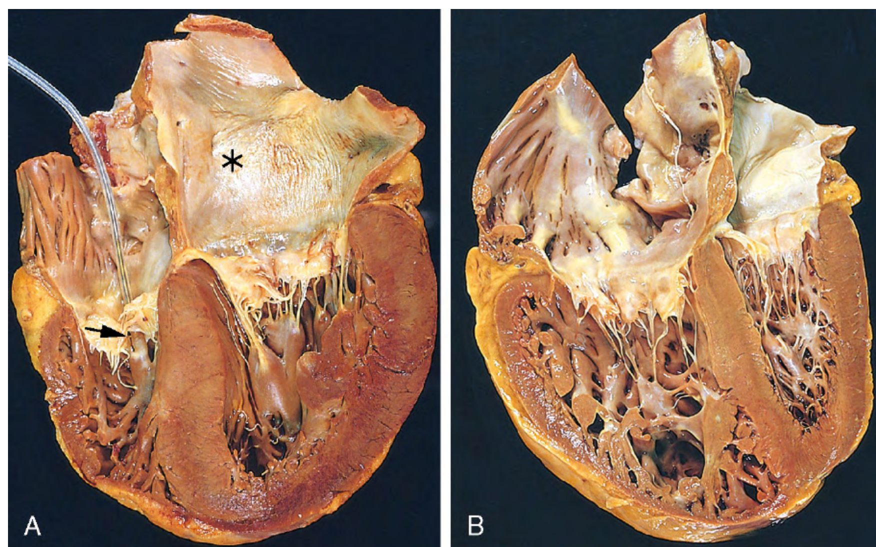


Figura 10-16 Cardiopatia hipertensiva. **A,** Cardiopatia hipertensiva sistêmica (*esquerda*). A parede do ventrículo esquerdo exibe um espessamento concêntrico acentuado que reduz o lúmen dessa câmara. O átrio e o ventrículo esquerdos estão à direita nessa vista das quatro câmaras do coração. Há um marca-passo no ventrículo direito (*seta*). Note também a dilatação do átrio esquerdo (*asterisco*) causada pela rigidez do ventrículo esquerdo e pelo relaxamento diastólico deficiente, que provocam sobrecarga de volume no átrio. **B,** *Cor pulmonale* crônico. O ventrículo direito (mostrado à *esquerda* nessa foto) está bastante dilatado e hipertrofiado, com a parede livre espessada e as trabéculas hipertrofiadas. A forma e o volume do ventrículo esquerdo estão distorcidos por causa do aumento de tamanho do ventrículo direito.

Cardiopatia Hipertensiva Pulmonar — *Cor Pulmonale*

O *cor pulmonale* consiste na hipertrofia e na dilatação do ventrículo direito — frequentemente acompanhadas de insuficiência cardíaca direita — causadas por *hipertensão pulmonar resultante de distúrbios primários do parênquima pulmonar ou da vasculatura pulmonar* (Tabela 10-4). A dilatação e a hipertrofia do ventrículo direito causadas pela insuficiência do ventrículo esquerdo (ou por uma cardiopatia congênita) são substancialmente mais comuns, mas estão excluídas dessa definição.

O *cor pulmonale* também pode ter início súbito, como ocorre na embolia pulmonar, ou pode se desenvolver lenta e insidiosamente quando resulta de sobrecarga de pressão prolongada na presença de doença pulmonar crônica ou doença vascular pulmonar (Tabela 10-4).

MORFOLOGIA

No ***cor pulmonale* agudo**, o ventrículo direito geralmente apresenta apenas dilatação; se uma embolia causar morte súbita, o coração poderá ter tamanho normal. O ***cor pulmonale* crônico** é caracterizado por hipertrofia do ventrículo direito (e com frequência do átrio direito). Nos casos extremos, a espessura da parede do ventrículo direito pode ser igual ou até mesmo exceder a espessura da parede do ventrículo esquerdo (Fig. 10-16, B). Quando surge insuficiência ventricular, o átrio e o ventrículo direitos com frequência estão dilatados. Como o *cor pulmonale* crônico ocorre em pacientes com hipertensão pulmonar, as artérias pulmonares frequentemente contêm placas ateromatosas e outras lesões que refletem a elevação prolongada das pressões.

Tabela 10-4 Distúrbios que Predispõem ao *Cor Pulmonale*

Doenças do Parênquima Pulmonar
Doença pulmonar obstrutiva crônica
Fibrose intersticial pulmonar difusa
Pneumoconiose
Fibrose cística
Bronquiectasia
Doenças dos Vasos Pulmonares
Tromboembolia pulmonar recorrente
Hipertensão pulmonar primária
Arterite pulmonar extensa (p. ex., granulomatose de Wegener)
Obstrução vascular induzida por fármacos, toxinas ou radiação
Microembolia por tumor pulmonar extenso
Distúrbios que Afetam os Movimentos Torácicos
Cifoescoliose
Obesidade acentuada (síndrome de Pickwick)
Doenças neuromusculares
Distúrbios que Provocam a Constrição das Artérias Pulmonares
Acidose metabólica
Hipoxemia
Obstrução às principais vias aéreas
Hipoventilação alveolar idiopática

RESUMO

Cardiopatia Hipertensiva

- A cardiopatia hipertensiva pode afetar tanto o ventrículo esquerdo como o direito; no segundo caso, o distúrbio é denominado *cor pulmonale*. As pressões elevadas provocam hipertrofia dos miócitos e fibrose intersticial que aumentam a espessura e a rigidez da parede.
- A sobrecarga crônica de pressão da hipertensão sistêmica causa hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, com frequência associada à dilatação do átrio esquerdo como consequência do enchimento diastólico deficiente do ventrículo. Uma sobrecarga de pressão persistentemente elevada pode causar insuficiência ventricular com dilatação.
- O *cor pulmonale* resulta da hipertensão pulmonar ocasionada por distúrbio primário do parênquima pulmonar ou por distúrbio da vasculatura pulmonar. A hipertrofia do átrio e do ventrículo direitos é característica; a dilatação também pode ser vista quando sobrevém a insuficiência.

DOENÇA CARDÍACA VALVAR

A doença valvar acarreta estenose ou insuficiência (regurgitação ou incompetência) ou ambas.

- *A estenose é a falha de uma valva em se abrir totalmente, obstruindo o fluxo para a frente.* Na maioria das vezes, a estenose valvar é causada por uma anomalia primária das válvulas (cúspides) e é quase sempre um processo crônico (p. ex., calcificação ou cicatrização valvar).
- *A insuficiência resulta da falha de uma valva em se fechar totalmente, permitindo assim a regurgitação (refluxo) de sangue*. A insuficiência valvar pode resultar de uma doença intrínseca das válvulas (p. ex., endocardite) ou da ruptura das estruturas de sustentação (p. ex., aorta, anel mitral, cordas tendíneas, músculos papilares ou parede livre do ventrículo) sem haver lesão primária nas válvulas. Pode surgir abruptamente ou de modo insidioso como consequência da cicatrização ou da retração das válvulas.

A estenose ou a regurgitação pode ocorrer isoladamente ou juntas na mesma valva. A doença valvar pode envolver apenas uma valva (a valva atrioventricular esquerda é o alvo mais comum) ou mais de uma valva. O fluxo anormal através das valvas doentes normalmente produz sons cardíacos anormais denominados *sopros*; as lesões graves podem até ser palpadas como *frêmitos*. Dependendo da valva acometida, os sopros são mais audíveis em locais distintos da parede torácica; além disso, a natureza (regurgitação *versus* estenose) e a gravidade da doença valvar determinam a qualidade e o momento em que o sopro ocorre (p. ex., sopro sistólico áspero ou sopro diastólico fraco).

O desfecho da doença valvar depende da valva afetada, do grau da lesão, da velocidade de desenvolvimento e da eficácia dos mecanismos compensatórios. Por exemplo, a destruição súbita de uma das válvulas da valva da aorta por infecção pode causar regurgitação maciça e o início abrupto de insuficiência cardíaca. Por outro lado, a estenose mitral reumática geralmente progride com o passar dos anos, e seus efeitos clínicos podem ser bem tolerados até uma fase tardia da evolução.

As anomalias valvares podem ser congênitas ou adquiridas. De longe, a lesão valvar congênita mais comum é a *valva aórtica bicúspide*, que contém apenas duas válvulas funcionais em vez das três normais; essa malformação ocorre em uma frequência

de 1-2% entre todos os nascidos vivos e está associada a várias mutações que incluem aquelas que afetam as proteínas da via de sinalização Notch. As duas válvulas têm tamanhos diferentes, e a válvula maior apresenta uma *rafe* na linha média que resulta da separação incompleta das válvulas (Fig. 10-17, B). As valvas aórticas bicúspides geralmente não apresentam estenose nem incompetência no início da vida; contudo, elas têm mais tendência a desenvolver calcificação degenerativa precoce e progressiva (ver adiante).

A Tabela 10-5 traz um resumo das causas mais importantes de doença valvar adquirida; as estenoses adquiridas da valva da aorta e da valva atrioventricular esquerda são responsáveis por aproximadamente 60% de todas as doenças valvares.

Doença Valvar Degenerativa

Doença valvar degenerativa é o nome utilizado para descrever as alterações que afetam a integridade da matriz extracelular (MEC) das valvas. As alterações degenerativas incluem:

- As *calcificações*, que podem ser valvulares (normalmente na valva da aorta) (Fig. 11-17, A e B) ou anulares (na valva atrioventricular esquerda) (Fig. 11-17, C e D). A calcificação anular da valva atrioventricular esquerda geralmente é assintomática, a menos que avance sobre o sistema de condução adjacente.
- *Diminuição do número de fibroblastos e miofibroblastos valvares*

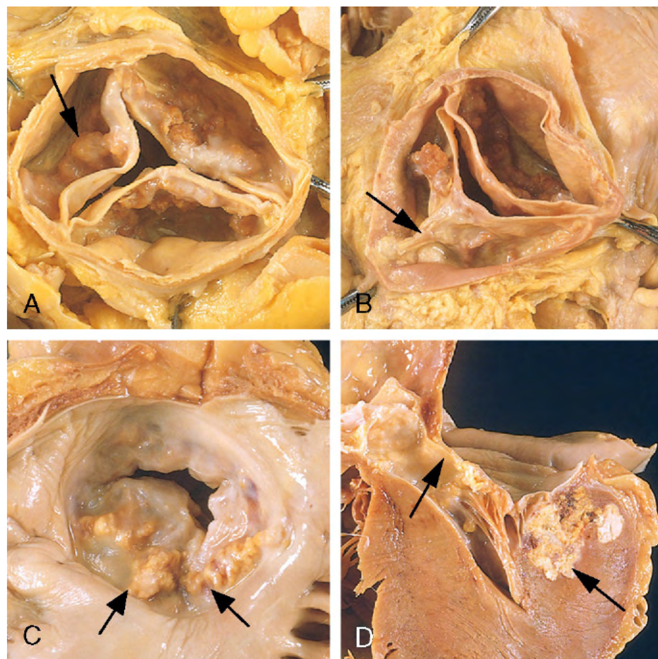


Figura 10-17 Degeneração valvar calcificada. **A,** Estenose aórtica calcificada de uma valva previamente normal (valva vista *de cima*). Há várias massas nodulares de cálcio agrupadas dentro dos seios de Valsalva (*seta*). Note que as comissuras não estão fundidas, como na estenose reumática da valva da aorta (Fig. 10-19, C). **B,** Estenose aórtica calcificada em valva bicúspide congênita. Uma das válvulas apresenta fusão parcial — denominada *rafe* (*seta*) — em seu centro. **C** e **D**, Calcificação do anel mitral, e nódulos calcificados dentro do anel (borda de fixação) dos folhetos mitrais (*setas*). **C,** Vista do átrio esquerdo. **D,** Superfície de corte que mostra a extensão da calcificação no interior do miocárdio subjacente. O envolvimento das estruturas adjacentes próximas do septo interventricular pode afetar o sistema de condução.

Tabela 10-5 Etiologia da Doença Valvar Cardíaca Adquirida

Doença da Valva Atrioventricular Esquerda (Mitral)	Doença da Valva da Aorta
Estenose Mitral	**Estenose Aórtica**
Cicatrização pós-inflamatória (cardiopatia reumática)	Cicatrização pós-inflamatória (cardiopatia reumática) Estenose aórtica calcificada senil Calcificação de valva congenitamente deformada
Regurgitação Mitral	**Regurgitação Aórtica**
Anomalias nas válvulas e comissuras	Doença valvar intrínseca
Cicatrização pós-inflamatória	Cicatrização pós-inflamatória (cardiopatia reumática)
Endocardite infecciosa	Endocardite infecciosa
Prolapso da valva atrioventricular esquerda	Doença aórtica
Fibrose valvar induzida pelo Fen-fen	Dilatação aórtica degenerativa
Anomalias do aparelho tensor	Aortite sifilítica
Ruptura de músculo papilar	Espondilite anquilosante
Disfunção dos músculos papilares (fibrose)	Artrite reumatoide
Ruptura das cordas tendíneas	Síndrome de Marfan
Anomalias da cavidade do ventrículo esquerdo e/ou do anel	
Aumento do ventrículo esquerdo (miocardite, miocardiopatia dilatada)	
Calcificação do anel mitral	

Fen-fen, fenfluramina-fentermina. Dados de Schoen FJ: Surgical pathology of removed natural and prosthetic valves. Hum Pathol 18:558, 1987.

- *Alterações na MEC*. Em alguns casos, as alterações consistem no aumento de proteoglicanas e na diminuição da elastina e do colágeno fibrilar (*degeneração mixomatosa*); em outros casos, a valva torna-se fibrótica e cicatrizada
- *Alterações na produção das metaloproteinases da matriz ou de seus inibidores*

As alterações degenerativas das valvas cardíacas provavelmente são uma parte inevitável do processo de envelhecimento, por causa do estresse mecânico repetitivo ao qual as valvas estão sujeitas — ocorrem 40 milhões de batimentos por ano, e cada abertura e fechamento normal requer uma deformação considerável das valvas.

Estenose Aórtica Calcificada

A degeneração aórtica calcificada é a causa mais comum de estenose aórtica. Embora o desgaste progressivo associado à idade seja o mecanismo patológico normalmente proposto, a fibrose e a calcificação das válvulas são vistas cada vez mais como o equivalente valvar da arteriosclerose relacionada à idade. Desse modo, é provável que a lesão crônica causada por hiperlipidemia, hipertensão, inflamação e por outros fatores implicados na aterosclerose desempenhem um papel significativo na patogênese. Na maioria dos casos, a degeneração calcificada é assintomática e descoberta apenas casualmente pelo encontro de calcificações em uma radiografia de tórax de rotina ou na necrópsia. Em outros pacientes, a esclerose e/ou a calcificação das valvas podem ser graves o bastante para causar estenose e exigir intervenção cirúrgica.

A incidência da estenose aórtica calcificada está crescendo com o aumento da idade média da população dos Estados Unidos. Nas valvas com anatomia normal, a doença começa a se manifestar quando o paciente tem entre 70-80 anos; quando

a valva da aorta é bicúspide, o início ocorre muito mais cedo (frequentemente entre os 40-50 anos).

MORFOLOGIA

A característica distintiva da estenose aórtica calcificada é a presença de massas calcificadas amontoadas sobre o lado das válvulas voltado para o fluxo de saída; essas massas se projetam para dentro dos seios de Valsalva e impedem mecanicamente a abertura da valva (Fig. 10-17, A e B); a fusão comissural (geralmente um sinal de inflamação prévia) não é característica típica da estenose aórtica degenerativa, se bem que as válvulas podem se tornar secundariamente fibrosadas e espessadas. O estágio mais inicial e sem importância hemodinâmica do processo de calcificação é denominado esclerose da valva da aorta.

Características Clínicas

Na doença grave, o comprometimento dos orifícios das valvas pode ser de 70-80% (a área valvar normal de aproximadamente 4 cm^2 pode ser limitada a apenas 0,5-1 cm^2). O débito cardíaco é mantido graças à hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, e a obstrução crônica do fluxo de saída pode elevar as pressões do ventrículo esquerdo a 200 mmHg ou mais. O miocárdio hipertrofiado está sujeito a isquemia, e pode ocorrer angina. As disfunções sistólica e diastólica agem em conjunto causando ICC e, com o tempo, sobrevém a descompensação cardíaca. O surgimento de angina, ICC ou síncope na estenose aórtica anuncia a exaustão da hiperfunção cardíaca compensatória e indica prognóstico ruim; sem intervenção cirúrgica, 50-80% dos pacientes morrem dentro de 2-3 anos do início dos sintomas de ICC, angina ou síncope.

Valva Atrioventricular Esquerda (Mitral) Mixomatosa

Na *degeneração mixomatosa da valva atrioventricular esquerda*, uma ou ambas as válvulas estão "frouxas" e sofrem *prolapso* — projetam-se de modo abaulado para dentro do átrio esquerdo durante a sístole. O *prolapso da valva atrioventricular esquerda* é uma forma primária de degeneração mixomatosa da valva atrioventricular esquerda que afeta cerca de 0,5-2,4% dos adultos; assim, essa condição degenerativa é uma das formas mais comuns de cardiopatia valvar no mundo ocidental. Homens e mulheres são afetados igualmente. A degeneração mixomatosa secundária da valva atrioventricular esquerda pode ocorrer em qualquer condição na qual a regurgitação mitral resulta de outra etiologia (p. ex., cardiopatia isquêmica).

PATOGENIA

A base da degeneração mixomatosa **primária** é desconhecida. No entanto, é provável que haja um defeito intrínseco subjacente (possivelmente sistêmico) na síntese ou no remodelamento do tecido conjuntivo. Assim, a degeneração mixomatosa da valva atrioventricular esquerda é uma característica comum da síndrome de Marfan (causada por mutações no gene da fibrilina 1) (Capítulo 6) e, às vezes, ocorre em outros distúrbios do tecido conjuntivo. Em alguns pacientes com a doença primária, é possível encontrar indícios adicionais de anomalias estruturais sistêmicas associadas ao tecido conjuntivo, entre elas a escoliose e o palato em ogiva. Defeitos sutis nas proteínas estruturais (ou nas células que as produzem) podem fazer com que os tecidos conjuntivos ricos em microfibrilas e elastina (p. ex., valvas cardíacas) e sob estresse hemodinâmico elaborem MEC anormal. A alteração mixomatosa **secundária** presumivelmente resulta de lesão nos miofibroblastos valvares, infligida por forças hemodinâmicas cronicamente anormais.

MORFOLOGIA

A degeneração mixomatosa da valva atrioventricular esquerda é caracterizada pelo abaulamento (deformação em cúpula) das válvulas dessa valva (Fig. 10-18). As válvulas afetadas têm tamanho aumentado e excesso de tecido (redundantes), e são espessas e elásticas; as cordas tendíneas também podem estar alongadas, adelgaçadas e, às vezes, rompidas. Nos indivíduos com doença primária da valva atrioventricular esquerda, o envolvimento concomitante da valva atrioventricular direita (tricúspide) é frequente (20-40% dos casos); com menor frequência, a valva da aorta e a valva do tronco pulmonar também podem estar afetadas. Ao exame histológico, a alteração básica consiste no adelgaçamento de uma camada valvar conhecida como camada **fibrosa**, da qual depende a integridade estrutural das válvulas, além do aumento da camada **esponjosa** (média) como resultado da maior deposição de material mixomatoso (mucoide). As mesmas alterações ocorrem quando a degeneração mixomatosa se deve a um defeito intrínseco da MEC (primário) ou é causada por regurgitação que resulta de outro processo etiológico (p. ex., disfunção isquêmica).

Características Clínicas

A maioria dos pacientes é assintomática, e a anomalia valvar é descoberta apenas casualmente durante um exame físico. Pequeno número de pacientes pode se queixar de palpitações, dispneia ou dor torácica atípica. A ausculta revela um clique mesossistólico causado por tensão abrupta sobre as cordas tendíneas e as válvulas redundantes quando a valva tenta se fechar; pode haver sopro regurgitante associado. Embora, na maioria dos casos, a história natural e a evolução clínica sejam benignas, aproximadamente 3% dos pacientes desenvolvem complicações, como a regurgitação mitral hemodinamicamente significativa e a insuficiência cardíaca congestiva, especialmente

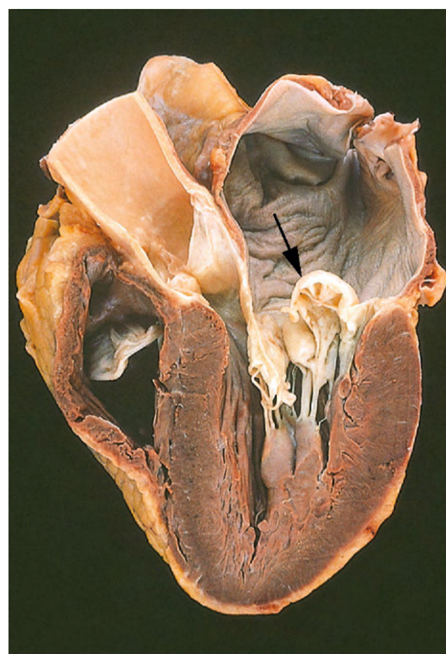


Figura 10-18 Degeneração mixomatosa da valva atrioventricular esquerda. Há um abaulamento acentuado com prolapso da válvula posterior da valva (*seta*) para dentro do átrio esquerdo; o átrio também está dilatado, o que reflete insuficiência valvar de longa duração e sobrecarga de volume. O ventrículo esquerdo está *à direita* nessa vista das quatro câmaras. *(Cortesia de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.)*

se as cordas ou as válvulas se romperem. Os pacientes com degeneração mixomatosa primária também correm risco maior de desenvolver endocardite infecciosa (ver adiante), assim como morte súbita cardíaca decorrente de arritmias ventriculares. Em casos raros, pode ocorrer acidente vascular encefálico ou outro infarto sistêmico por embolia resultante da liberação de êmbolos dos trombos formados no interior do átrio esquerdo.

Doença Reumática Valvar

A febre reumática é uma doença inflamatória aguda, multissistêmica, mediada pelo sistema imunológico, que ocorre após infecção por estreptococos β-hemolíticos do grupo A (geralmente após uma faringite, mas, em raros casos, a infecção acomete outra parte do corpo, como a pele). A cardiopatia reumática é a manifestação cardíaca da febre reumática. *A febre reumática está associada a inflamações de todas as partes do coração, mas a inflamação e a cicatrização das valvas produzem as características clínicas mais importantes*.

A doença valvar manifesta-se na forma de estenose fibrótica deformante da valva atrioventricular esquerda (mitral); de fato, a cardiopatia reumática é basicamente a *única* causa de estenose adquirida da valva atrioventricular esquerda. A incidência da febre reumática (e, portanto, da cardiopatia reumática) declinou acentuadamente em muitas partes do mundo ocidental nas últimas décadas; isso se deve a uma combinação entre a melhoria das condições socioeconômicas, a rapidez no diagnóstico e tratamento da faringite estreptocócica e a diminuição fortuita da virulência de muitas cepas de estreptococos do grupo A. No entanto, nos países em desenvolvimento e nas áreas economicamente carentes dos Estados Unidos, a febre reumática e a cardiopatia reumática continuam a ser problemas importantes de saúde pública.

PATOGENIA

A febre reumática aguda é uma reação de hipersensibilidade classicamente atribuída a anticorpos contra moléculas dos estreptococos do grupo A que também reagem de modo cruzado com antígenos do hospedeiro (Capítulo 4). Em particular, os anticorpos contra proteínas M de certas cepas de estreptococos ligam-se a proteínas do miocárdio e das valvas cardíacas e causam lesão por meio da ativação do complemento e de células portadoras do receptor para Fc (inclusive macrófagos). As células T $CD4^+$ que reconhecem os peptídios estreptocócicos também podem reagir cruzadamente com antígenos do hospedeiro e desencadear respostas inflamatórias mediadas por citocinas. O atraso característico de 2-3 semanas até o início dos sintomas após a infecção é explicado como sendo o tempo necessário para a produção da resposta imune; não há estreptococos nas lesões. Visto que apenas pequena minoria de pacientes infectados desenvolve febre reumática (o valor estimado é de 3%), é provável que haja suscetibilidade genética que influencia o desenvolvimento das respostas imunes cruzadas. As lesões fibróticas crônicas são a consequência previsível da cura e cicatrização associadas à resolução da inflamação aguda.

MORFOLOGIA

A **febre reumática aguda** é caracterizada por focos inflamatórios isolados em diferentes tecidos. As lesões inflamatórias encontradas no miocárdio — os chamados **nódulos de Aschoff** — são patognomônicos da febre reumática (Fig. 10-19, *B*); esses nódulos consistem em acúmulos de linfócitos (basicamente células T), plasmócitos dispersos e macrófagos volumosos ativados denominados **células de Anitschkow**, que às vezes pontilham as zonas de necrose fibrinoide. As células de Anitschkow têm citoplasma abundante e núcleos centrais com cromatina condensada que forma uma fita ondulada e delgada (as chamadas células "em lagarta"). Durante a febre reumática aguda, os nódulos de Aschoff podem ser encontrados em qualquer uma das três camadas do coração: pericárdio, miocárdio ou endocárdio (inclusive nas valvas). É por isso que se diz que a febre reumática causa uma **pancardite** com as seguintes características:

- O pericárdio exibe um exsudato fibrinoso, que geralmente desaparece sem deixar sequelas.
- O envolvimento do miocárdio — miocardite — manifesta-se na forma de nódulos de Aschoff dispersos no interior do tecido conjuntivo intersticial.
- O envolvimento valvar resulta em necrose fibrinoide e deposição de fibrina ao longo das linhas de fechamento (Fig. 10-19, *A*) que formam vegetações de 1-2 mm — **verrugas** — que perturbam pouco o funcionamento do coração.

A **cardiopatia reumática crônica** é caracterizada pela organização da inflamação aguda e pela subsequente cicatrização. Os nódulos de Aschoff são substituídos por cicatrizes fibrosas, de modo que essas lesões raramente são vistas na cardiopatia reumática crônica. Em particular, as válvulas das valvas tornam-se espessadas e retraídas de modo permanente. Classicamente, a valva atrioventricular esquerda (mitral) exibe **espessamento das válvulas**, **fusão e encurtamento das comissuras** e **espessamento e fusão das cordas tendíneas** (Fig. 10-19, C-E). As pontes fibrosas que se estendem de um lado ao outro das comissuras valvares e as calcificações dão origem às estenoses "em boca de peixe" ou "em botão de camisa" (Fig. 10-19, C). O exame microscópico revela neovascularização (bastante evidente na Fig. 10-19, D) e fibrose difusa que destrói a arquitetura normal das válvulas.

A consequência funcional mais importante da cardiopatia reumática é **a estenose e a regurgitação valvares**; a estenose tende a predominar. A valva atrioventricular esquerda (mitral) sozinha está afetada em 70% dos casos; a valva atrioventricular esquerda e a valva da aorta estão comprometidas em 25% dos casos; a valva atrioventricular direita (tricúspide) é afetada com menor frequência (e com menor gravidade); a valva do tronco pulmonar quase sempre escapa da lesão. Na estenose mitral intensa, o átrio esquerdo dilata-se progressivamente por causa da sobrecarga de pressão, o que precipita a fibrilação atrial. A combinação de dilatação e fibrilação é um substrato fértil para a trombose, e a formação de trombos murais grandes é comum. A congestão venosa passiva de longa duração provoca alterações no parênquima e nos vasos pulmonares que são típicas da insuficiência cardíaca esquerda. Com o tempo, essas alterações levam à hipertrofia e à falência do ventrículo direito. Na estenose mitral pura, o ventrículo esquerdo geralmente está normal.

Características Clínicas

A febre reumática aguda ocorre quase sempre em crianças; a principal manifestação clínica é a cardite. No entanto, cerca de 20% das primeiras crises ocorrem em adultos, e a artrite é a característica predominante. Em todos os grupos etários, os sintomas normalmente começam 2-3 semanas após a infecção estreptocócica e são anunciados por febre e poliartrite migratória — uma grande articulação torna-se dolorida e inchada durante dias e, então, ocorre resolução espontânea sem sequelas residuais. Em seguida, outra grande articulação é acometida. Embora as culturas sejam negativas para estreptococos na época do início dos sintomas, os títulos séricos de

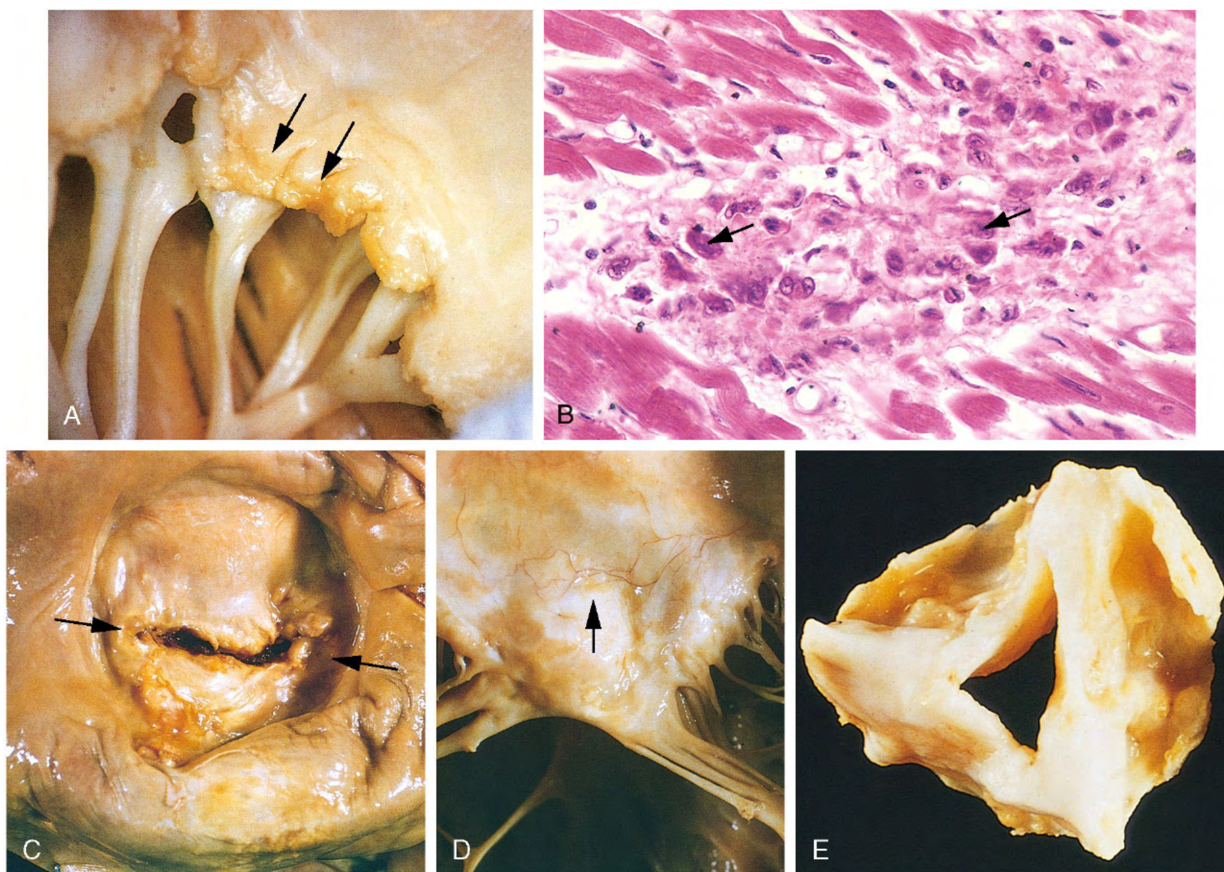


Figura 10-19 Cardiopatia reumática aguda e crônica. **A,** Valvite reumática aguda da valva atrioventricular esquerda superposta a cardiopatia reumática crônica. Vegetações pequenas (verrugas) são visíveis ao longo da linha de fechamento das válvulas da valva atrioventricular esquerda (*setas*). Episódios prévios de valvite reumática causaram espessamento fibroso e fusão das cordas tendíneas. **B,** Aspecto microscópico de um nódulo de Aschoff da cardite reumática aguda; há necrose central associada a uma coleção circunscrita de células inflamatórias mononucleares, que incluem alguns macrófagos ativados com nucléolos proeminentes e cromatina central ondulada (cromatina em lagarta) (*setas*). **C** e **D,** Estenose mitral com espessamento fibroso difuso e deformação das válvulas da valva, fusão das comissuras (*setas*) e espessamento e encurtamento das cordas tendíneas. Há dilatação acentuada do átrio esquerdo, conforme visto de cima da valva (**C**). **D,** Válvula anterior da valva atrioventricular esquerda reumática aberta; note a neovascularização inflamatória (*seta*). **E,** Peça de uma estenose aórtica reumática removida cirurgicamente, que mostra espessamento e deformação das válvulas com fusão das comissuras. *(E, De Schoen FJ, St John-Sutton M: Contemporary issues in the pathology of valvular heart disease. Hum Pathol 18:568, 1967.)*

um ou mais antígenos estreptocócicos (p. ex., estreptolisina O ou DNAse) geralmente estão elevados. Os sinais clínicos da cardite incluem atrito pericárdico e arritmias; a miocardite pode ser agressiva o suficiente para provocar dilatação cardíaca, que leva à insuficiência funcional da valva atrioventricular esquerda e à ICC. No entanto, menos de 1% dos pacientes morre de febre reumática aguda.

O diagnóstico da febre reumática aguda é feito com base nas evidências sorológicas da infecção estreptocócica prévia em combinação com dois ou mais dos chamados *critérios de Jones*: (1) cardite; (2) poliartrite migratória das grandes articulações; (3) nódulos subcutâneos; (4) eritema marginado na pele; e (5) coreia de Sydenham, distúrbio neurológico caracterizado por movimentos rápidos despropositados e involuntários (também denominada *dança de São Vito*). Critérios menores, como febre, artralgias, alterações eletrocardiográficas ou elevação dos reagentes da fase aguda, também podem auxiliar no diagnóstico.

Após a crise inicial e a elaboração de uma memória imunológica, as novas infecções estreptocócicas tornam os pacientes cada vez mais vulneráveis à reativação da doença. É provável que a cardite piore com cada recorrência, e o dano é cumulativo. Contudo, a *cardite reumática crônica* geralmente não produz manifestações clínicas durante anos ou mesmo décadas após o episódio inicial da febre reumática. Quando se manifesta, os sinais e sintomas da doença valvar dependem da(s) valva(s) cardíaca(s) afetada(s). Além dos diferentes sopros cardíacos, da hipertrofia e dilatação cardíacas e da ICC, os pacientes com cardiopatia reumática crônica têm com frequência arritmias (especialmente fibrilação atrial na presença de estenose mitral) e complicações tromboembólicas resultantes de trombos murais atriais. Além disso, as valvas cicatrizadas e deformadas são mais suscetíveis a endocardite infecciosa. O prognóstico a longo prazo é altamente variável. Em alguns casos, ocorre um ciclo implacável de deformidade valvar que produz alterações hemodinâmicas que geram ainda mais fibrose deformante. O reparo cirúrgico ou a substituição das valvas doentes tem melhorado muito o prognóstico dos pacientes com cardiopatia reumática.

Endocardite Infecciosa

A endocardite infecciosa é uma infecção grave que exige diagnóstico e intervenção imediatos. A invasão microbiana das valvas cardíacas ou do endocárdio mural — frequentemente com destruição dos tecidos cardíacos subjacentes — produz caracteristicamente *vegetações* volumosas e friáveis compostas de fragmentos

necrosados, trombo e microrganismos. Aorta, sacos aneurismáticos, outros vasos sanguíneos e dispositivos protéticos também podem se tornar infectados. Embora fungos, riquétsias (agentes da febre Q) e clamídias possam causar endocardite, as bactérias extracelulares são as responsáveis pela grande maioria dos casos.

A endocardite infecciosa pode ser classificada em *aguda* ou *subaguda*, com base na velocidade e na gravidade da evolução clínica; as diferenças são atribuídas à virulência do micróbio responsável e à presença ou não de doença cardíaca subjacente. Vale destacar que nem sempre existe separação clara entre a forma aguda e a forma subaguda, e muitos casos caem em algum ponto ao longo do espectro existente entre as duas formas.

- A *endocardite aguda* consiste em uma infecção destrutiva e turbulenta causada com frequência por um microrganismo altamente virulento que ataca uma valva previamente normal. Essa infecção é capaz de causar morbidade e mortalidade substanciais mesmo com antibioticoterapia e/ou cirurgia apropriadas.
- A *endocardite subaguda* consiste em uma infecção causada por microrganismos de baixa virulência que atacam um coração previamente doente, principalmente as valvas cicatrizadas e deformadas. A doença normalmente aparece de modo insidioso e — mesmo sem tratamento — segue um curso demorado de semanas a meses; a maioria dos pacientes recupera-se após receber antibioticoterapia adequada.

PATOGENIA

A endocardite infecciosa pode se desenvolver em valvas previamente normais, porém as anomalias cardíacas predispõem o paciente a esse tipo de infecção; a cardiopatia reumática, o prolapso da valva atrioventricular esquerda, as valvas aórticas bicúspides e a estenose valvar calcificada são substratos comuns. Atualmente, as próteses valvares cardíacas (discutidas mais adiante) são responsáveis por 10-20% de todos os casos de endocardite infecciosa. Depósitos estéreis de fibrina e plaquetas que se acumulam nos marca-passos, nos cateteres vasculares de demora ou nos locais do endocárdio onde jatos de sangue provocados por cardiopatias preexistentes se chocam podem ser foco de semeadura bacteriana e de desenvolvimento subsequente de endocardite. Fatores do hospedeiro, como neutropenia, imunodeficiência, tumor maligno, diabetes melito e abuso de álcool ou de drogas intravenosas, também aumentam o risco de endocardite infecciosa e afetam de modo negativo os desfechos.

Os microrganismos causadores diferem de acordo com os fatores de risco subjacentes. Cerca de 50-60% dos casos de endocardite que afeta valvas lesadas ou deformadas são causados pelo *Streptococcus viridans*, um grupo relativamente comum da flora oral normal. Por outro lado, o *S. aureus*, mais virulento (e comum na pele), pode atacar valvas deformadas e também **valvas saudáveis** e é responsável por 10-20% de todos os casos; ele também é o principal vilão das infecções que acometem os indivíduos que abusam de drogas intravenosas. Os outros agentes bacterianos envolvidos são os enterococos e os microrganismos do grupo denominado HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* e *Kingella*), todos comensais da cavidade oral. Em casos raros, bacilos Gram-negativos e fungos estão envolvidos. Em cerca de 10% de todos os casos de endocardite, nenhum microrganismo é isolado do sangue (endocardite com cultura negativa) como consequência de antibioticoterapia prévia, dificuldades no isolamento do agente infeccioso ou porque os microrganismos profundamente entranhados nas vegetações em crescimento não são liberados para a corrente sanguínea.

À frente dos fatores que predispõem à endocardite está a semeadura do sangue com micróbios. O mecanismo ou a porta de entrada do agente na corrente sanguínea pode ser uma infecção manifesta em qualquer local, um procedimento dentário ou cirúrgico que causa bacteremia transitória, a injeção de material contaminado diretamente na corrente sanguínea por usuários de drogas intravenosas ou uma fonte oculta localizada no intestino, na cavidade oral ou mesmo lesões sem importância. O reconhecimento dos substratos anatômicos predisponentes e das condições clínicas que causam bacteremia permite que se faça a profilaxia antibiótica apropriada.

MORFOLOGIA

Nas formas aguda e subaguda da doença, as valvas cardíacas exibem **vegetações friáveis, volumosas e potencialmente destrutivas** que contêm fibrina, células inflamatórias e microrganismos (Figs. 10-20 e 10-21). A valva da aorta e a valva atrioventricular esquerda são os locais mais comuns de infecção, embora a valva atrioventricular direita seja um alvo frequente nos casos de abuso de drogas intravenosas. A vegetação pode ser única ou múltipla, e pode acometer mais de uma valva; às vezes, as vegetações podem provocar erosão e alcançar o miocárdio subjacente, produzindo abscesso cavitário (**abscesso anular**) (Fig. 10-21, B). O desprendimento de **êmbolos** é comum por causa da natureza friável das vegetações. Visto que as vegetações fragmentadas contêm grande número de microrganismos, é comum o desenvolvimento de abscessos nos locais onde os êmbolos se alojam, levando ao aparecimento de **infartos sépticos** e **aneurismas micóticos**.

A endocardite subaguda normalmente provoca menos destruição valvar do que a endocardite aguda. Ao exame microscópico, as vegetações subagudas da endocardite infecciosa têm com frequência tecido de granulação em sua base (o que sugere cronicidade), que, com o tempo, estimula o desenvolvimento de infiltrados inflamatórios crônicos, fibrose e calcificação.

Características Clínicas

A febre é o sinal mais constante da endocardite infecciosa. Contudo, na doença subaguda (sobretudo nos idosos), a febre pode estar ausente, e as únicas manifestações podem ser fadiga inespecífica, perda de peso e uma síndrome semelhante à gripe; a esplenomegalia também é comum nos casos subagudos. Por outro lado, a endocardite aguda com frequência tem início violento que inclui febre de desenvolvimento rápido, calafrios, fraqueza e cansaço. Os sopros estão presentes em 90% dos pacientes com lesões no lado esquerdo do coração; os microêmbolos podem dar origem a petéquias, hemorragias no leito ungueal, hemorragias retinianas (*manchas de Roth*), lesões eritematosas indolores na palma das mãos ou na sola dos pés (*lesões de Janeway*) ou nódulos doloridos nas pontas dos dedos (*nódulos de Osler*); o diagnóstico é confirmado por culturas de sangue positivas e pelos achados ecocardiográficos.

O prognóstico depende do microrganismo infeccioso e do desenvolvimento ou não de complicações. As complicações geralmente surgem nas primeiras semanas após o início do processo infeccioso e podem incluir a glomerulonefrite causada pelo aprisionamento glomerular de complexos antígeno-anticorpo que pode provocar hematúria, albuminúria ou insuficiência renal (Capítulo 13). A presença de quadro séptico, arritmias

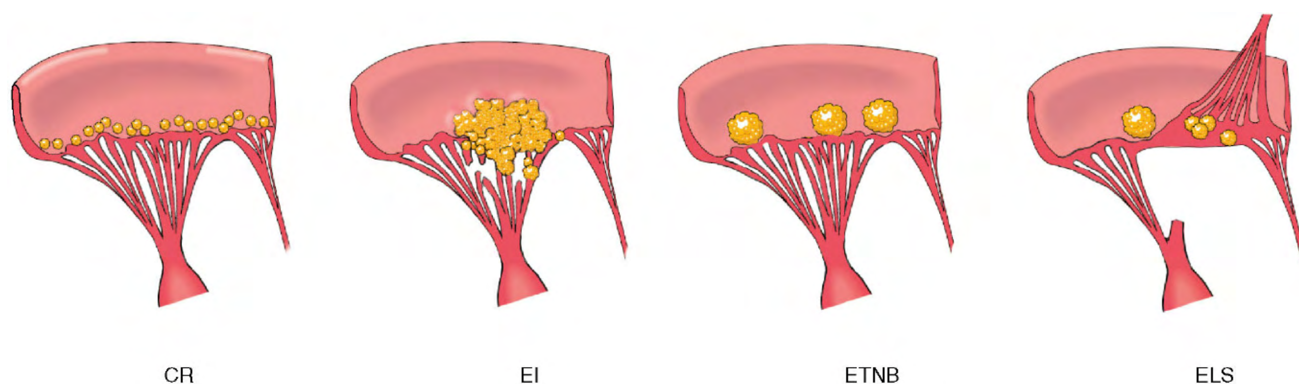


Figura 10-20 Principais formas de endocardite vegetante. A fase aguda da febre reumática da cardiopatia reumática (CR) é caracterizada por pequenas vegetações inflamatórias verrucosas ao longo das linhas de fechamento das valvas; à medida que a inflamação desaparece, pode restar cicatrização considerável. A endocardite infecciosa (EI) é caracterizada por grandes massas irregulares, frequentemente destrutivas, que podem se estender das válvulas das valvas até o interior das estruturas adjacentes (p. ex., cordas ou miocárdio). A endocardite trombótica não bacteriana (ETNB) normalmente se manifesta como pequenas vegetações lisas de tamanho médio e não destrutivas localizadas na linha de fechamento das valvas. A endocardite de Libman-Sacks (ELS) é caracterizada por vegetações inflamatórias de tamanho pequeno ou médio presas nos dois lados das válvulas das valvas; essas vegetações desaparecem deixando cicatrizes.

(que sugerem a invasão do miocárdio subjacente) e êmbolos sistêmicos indica mau prognóstico. Sem tratamento, a endocardite infecciosa geralmente é fatal. Contudo, com antibioticoterapia de longa duração (seis semanas ou mais) apropriada e/ou substituição valvar, a mortalidade é reduzida. A taxa de cura das infecções por microrganismos de baixa virulência (p. ex., *Streptococcus viridans* ou *Streptococcus bovis*) é de 98%, e as taxas de cura das infecções por enterococos e *Staphylococcus aureus* variam de 60-90%; contudo, metade dos pacientes com infecção causada por bacilos aeróbicos Gram-negativos ou fungos acaba sucumbindo. A taxa de cura da endocardite que afeta as próteses valvares é 10-15% inferior em todos os casos.

Vegetações Não Infectadas

Endocardite Trombótica Não Bacteriana

A endocardite trombótica não bacteriana (ETNB) é caracterizada pela deposição nas valvas cardíacas de pequenas massas trombóticas (de 1-5 mm de diâmetro) compostas principalmente de fibrina e plaquetas. Embora a ETNB possa ocorrer em pessoas saudáveis, muitas doenças relacionadas à debilidade ou ao definhamento geral estão associadas a risco maior de ETNB — daí o nome alternativo "endocardite marântica". Ao contrário da endocardite infecciosa, as lesões valvares da ETNB são estéreis e não destrutivas (Fig. 10-22).

A presença de lesão valvar não é pré-requisito para a ETNB; de fato, a condição geralmente é encontrada em *valvas previamente normais*. *Mais especificamente, os estados de hipercoagulabilidade são os antecedentes comuns da ETNB*; essas condições englobam a coagulação intravascular disseminada crônica, os estados hiperestrogênicos e aqueles associados a um tumor maligno subjacente, especialmente os adenocarcinomas mucinosos. Esta última associação provavelmente tem a ver com o efeito pró-coagulante da mucina circulante e/ou do fator tecidual elaborado por esses tumores. Um trauma endocárdico, como o produzido por um cateter de demora, também é uma condição predisponente bem conhecida.

Embora o efeito local sobre a valva geralmente seja insignificante, as lesões da ETNB podem passar a ter importância clínica se originarem êmbolos que podem causar infartos no encéfalo, no coração e em outros órgãos. A lesão da ETNB também pode

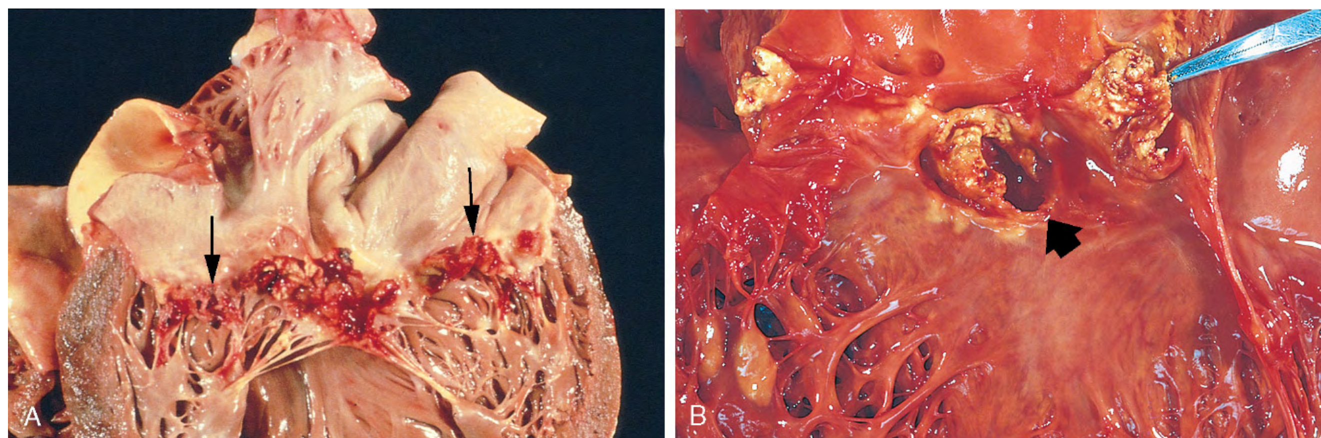


Figura 10-21 Endocardite infecciosa. **A,** Endocardite subaguda causada por *Streptococcus viridans* que afetou uma valva atrioventricular esquerda previamente mixomatosa. As vegetações grandes e friáveis estão indicadas por *setas*. **B,** Endocardite aguda causada por *Staphylococcus aureus* que afetou uma valva da aorta congenitamente bicúspide; há extensa destruição valvular e um abscesso anular (*seta*).

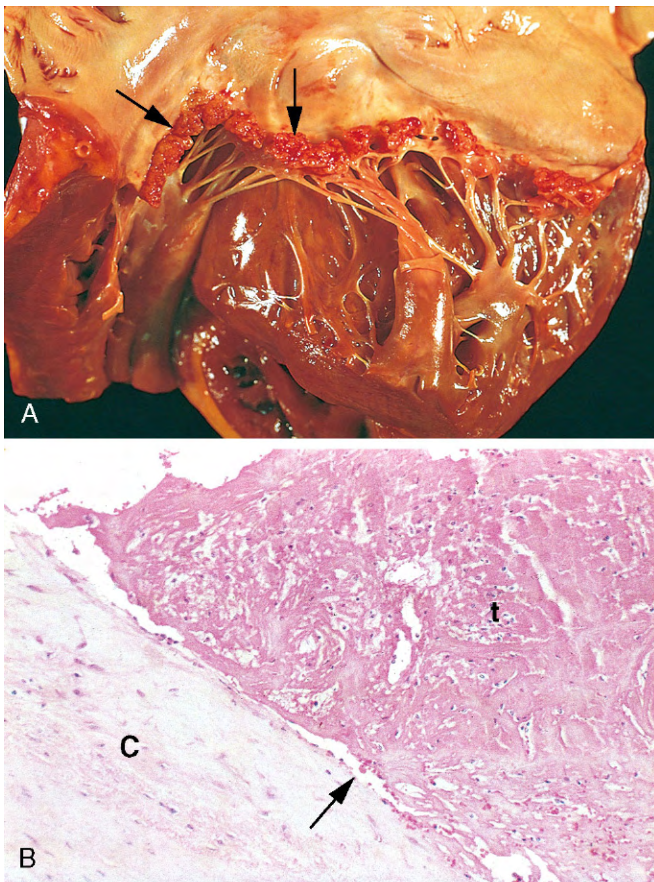


Figura 10-22 Endocardite trombótica não bacteriana (ETNB). **A,** Pequenas vegetações trombóticas ao longo da linha de fechamento das válvulas da valva atrioventricular esquerda (*setas*). **B,** Fotomicrografia de uma lesão da ETNB que mostra um trombo liso, e praticamente nenhuma inflamação na válvula da valva (*C*) ou no depósito trombótico (*t*). O trombo está apenas fracamente aderido à válvula (*seta*).

agir como um ninho para a colonização bacteriana e o consequente desenvolvimento de endocardite infecciosa.

Endocardite de Libman-Sacks

A endocardite de Libman-Sacks é caracterizada pela presença de vegetações estéreis nas valvas de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. As lesões provavelmente se desenvolvem como consequência da deposição de complexos imunes e, por isso, exibem inflamação, frequentemente com necrose fibrinoide do tecido valvar adjacente à vegetação; a fibrose e a grave deformação subsequentes podem tornar as lesões semelhantes às da cardiopatia reumática crônica. Essas lesões podem surgir na superfície das valvas, nas cordas ou mesmo no endocárdio atrial ou ventricular (Fig. 10-20). Lesões similares podem acometer pacientes com a *síndrome dos anticorpos antifosfolipídios* (Capítulo 3).

Doença Carcinoide Cardíaca

A *síndrome carcinoide* resulta da ação de compostos bioativos, como a serotonina liberada por *tumores carcinoides* (Capítulo 14); as manifestações sistêmicas incluem rubor cutâneo, diarreia, dermatite e broncoconstrição. A *doença carcinoide cardíaca* consiste na manifestação cardíaca causada pelos compostos bioativos, e ocorre em metade dos pacientes que desenvolvem a síndrome sistêmica. As lesões cardíacas normalmente não aparecem até que haja uma carga metastática hepática maciça, visto que o fígado geralmente cataboliza os mediadores circulantes antes que eles possam afetar o coração. Classicamente, o endocárdio e as valvas do coração direito são afetados em primeiro lugar, já que são os primeiros tecidos cardíacos banhados pelos mediadores liberados por tumores carcinoides gastrointestinais. O lado esquerdo do coração recebe alguma proteção porque o leito vascular pulmonar degrada os mediadores. Contudo, as lesões carcinoides do lado esquerdo do coração podem ocorrer na presença de defeitos do septo atrial ou ventricular e de fluxo sanguíneo da direita para a esquerda ou podem surgir associados a tumores carcinoides pulmonares.

PATOGENIA

Os mediadores elaborados pelos tumores carcinoides englobam a serotonina (5-hidroxitriptamina), a calicreína, a bradicinina, a histamina, as prostaglandinas e as taquicininas. Embora não esteja claro qual desses produtos é o responsável, os níveis plasmáticos da serotonina e a excreção urinária do ácido 5-hidroxindolacético, o metabólito da serotonina, correlacionam-se com a gravidade das lesões encontradas no lado direito do coração. As placas valvares vistas na síndrome carcinoide também são similares às lesões observadas em indivíduos que utilizam a fenfluramina (um supressor do apetite) ou alcaloides do *ergot* (para enxaqueca); vale destacar que esses agentes afetam o metabolismo sistêmico da serotonina ou se ligam a receptores da hidroxitriptamina das valvas cardíacas.

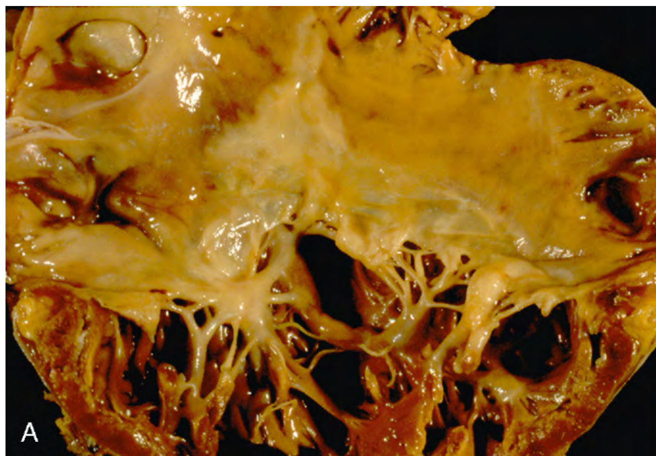
MORFOLOGIA

As lesões cardiovasculares associadas à síndrome carcinoide consistem em espessamentos da íntima característicos, semelhantes a placas, brancos e brilhantes, observados na superfície endocárdica das câmaras e das válvulas das valvas cardíacas (Fig. 10-23). As lesões são compostas de células musculares lisas e fibras colágenas esparsas entranhadas em uma matriz rica em ácido mucopolissacarídico. As estruturas subjacentes permanecem intactas. No envolvimento do lado direito do coração, os achados típicos são insuficiência tricúspide e estenose pulmonar.

Próteses Valvares Cardíacas

Embora as próteses valvares cardíacas sejam substitutos inferiores aos tecidos originais, sua introdução alterou radicalmente o prognóstico dos pacientes com doença valvar. Atualmente, utilizam-se dois tipos de prótese valvar, cada um com vantagens e desvantagens:

- Atualmente, as *valvas mecânicas* mais comuns são os discos basculantes de folheto duplo fabricados em carbono pirolítico. Elas têm excelente durabilidade, mas requerem terapia anticoagulante constante; se a terapia anticoagulante for inadequada, os pacientes correrão o risco de desenvolver hemorragia ou trombose valvar. As valvas aórticas mecânicas também podem causar hemólise significativa como consequência das forças de cisalhamento mecânicas (o chamado efeito de liquidificador) (Capítulo 11).
- As *biopróteses valvares* são fabricadas com tecido porcino ou bovino fixados em glutaraldeído ou com valvas humanas criopreservadas. Essas valvas não requerem terapia anticoagulante,



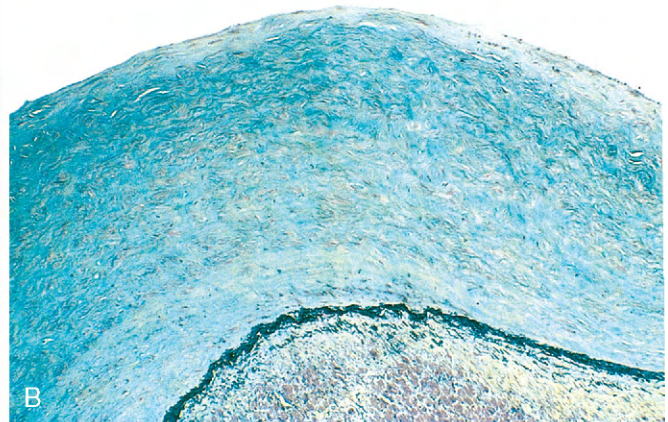


Figura 10-23 Doença carcinoide cardíaca. **A,** Lesão fibrótica endocárdica característica "que reveste" o ventrículo direito e a valva atrioventricular direita, e se estende até as cordas tendíneas. **B,** Aspecto microscópico da íntima espessada que contém células musculares lisas e grande quantidade de mucopolissacarídeos ácidos (*azul-esverdeado* nessa coloração de Movat, que tinge o tecido endocárdico subjacente de *preto*).

mas são menos duráveis e, com o tempo, deixam de funcionar por causa da deterioração da matriz. Praticamente todas as válvulas das valvas biológicas sofrem algum grau de endurecimento após a implantação; a perda de mobilidade pode ser suficiente para causar estenose significativa. A calcificação das válvulas das biopróteses é comum e pode contribuir para a estenose. As biopróteses valvares também podem sofrer perfuração ou rasgar, levando à insuficiência valvar.

- Todos os tipos de próteses valvares são suscetíveis de infecções. Nas valvas mecânicas, a endocardite infecciosa normalmente envolve a linha de sutura e o tecido perivalvar adjacente; as alterações teciduais associadas podem causar o desprendimento da valva (*vazamento paravalvar*). Nas biopróteses valvares, as válvulas das valvas, bem como os tecidos perivalvares, podem se tornar infectados.

RESUMO

Doença Cardíaca Valvar

- A patologia valvar pode levar à oclusão (*estenose*) e/ou à regurgitação (*insuficiência*); a estenose aórtica e a estenose da valva atrioventricular esquerda adquiridas são responsáveis por aproximadamente 60% de todas as doenças valvares.
- A calcificação das valvas normalmente provoca estenose; a síntese e a renovação anormais da matriz causam degeneração mixomatosa e insuficiência.
- As doenças inflamatórias valvares provocam neovascularização pós-inflamatória e cicatrização. A cardiopatia reumática resulta da reação cruzada de anticorpos antiestreptococos com os tecidos cardíacos; ela afeta principalmente a valva atrioventricular esquerda e é responsável por 99% dos casos de estenose mitral adquirida.
- A endocardite infecciosa pode ser agressiva e destruir rapidamente valvas normais (na forma aguda) ou pode ser pouco ativa e causar destruição mínima em valvas previamente anormais (na endocardite infecciosa subaguda). A formação de êmbolos sistêmicos pode produzir infartos sépticos.
- A endocardite trombótica não bacteriana ocorre em valvas previamente normais como resultado de estados de hipercoagulabilidade; a formação de êmbolos é uma complicação importante.

MIOCARDIOPATIAS

A maioria das doenças que afetam o músculo cardíaco resulta de alguma outra condição, por exemplo, da aterosclerose coronariana, da hipertensão ou da doença cardíaca valvar. Contudo, há também doenças cardíacas que podem ser atribuídas a uma disfunção intrínseca do miocárdio. Essas doenças são denominadas *miocardiopatias* (literalmente, "doenças do músculo cardíaco"); elas podem ser *primárias* — isto é, limitadas principalmente ao miocárdio — ou *secundárias* — aquelas que representam a manifestação cardíaca de um distúrbio sistêmico. Por essa razão, as miocardiopatias são um grupo heterogêneo que engloba distúrbios inflamatórios (p. ex., miocardite), doenças imunológicas (p. ex., sarcoidose), distúrbios metabólicos sistêmicos (p. ex., hemocromatose), distrofias musculares e distúrbios genéticos das fibras do miocárdio. Em muitos casos, a miocardiopatia tem etiologia desconhecida e, por isso, é denominada *idiopática*; contudo, já foi demonstrado que várias miocardiopatias previamente consideradas "idiopáticas" são, na realidade, uma consequência de anomalias genéticas específicas do metabolismo energético cardíaco ou de proteínas estruturais e contráteis.

As miocardiopatias podem ser classificadas de acordo com diversos critérios, que incluem a base genética da disfunção; de fato, há várias canalopatias desencadeadoras de arritmias que fazem parte de algumas classificações de miocardiopatias e que já foram mencionadas anteriormente. Contudo, para fins de diagnóstico e tratamento, utilizam-se três padrões clínicos, funcionais e patológicos consagrados (Fig. 10-24 e Tabela 10-6) apresentados a seguir:

- Miocardiopatia dilatada (CMD) (que engloba a miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito)
- Miocardiopatia hipertrófica (MCH)
- Miocardiopatia restritiva

Outra forma rara de miocardiopatia é a *não compactação do ventrículo esquerdo*; trata-se de um distúrbio congênito caracterizado pelo aspecto "esponjoso" característico dos ventrículos e associado à ICC e a arritmias.

Dos três padrões principais, a miocardiopatia dilatada é a mais comum (90% dos casos), e a miocardiopatia restritiva é a menos frequente. Dentro de cada padrão, há vários graus de gravidade clínica e, em alguns casos, há sobreposição de características clínicas entre os grupos. Além disso, cada um desses

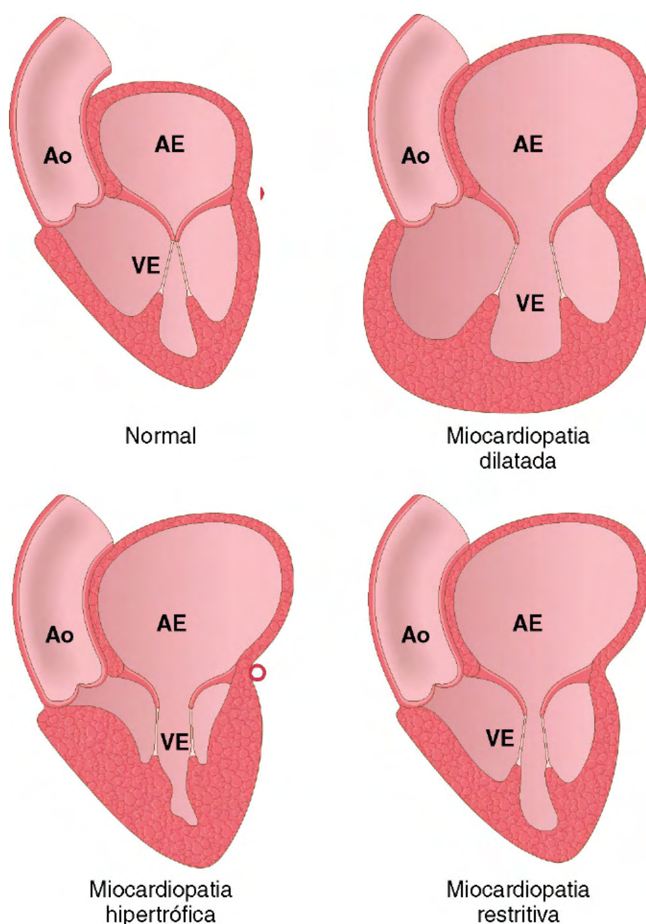


Figura 10-24 As três principais formas de miocardiopatia. A miocardiopatia dilatada causa basicamente uma disfunção sistólica, enquanto as miocardiopatias restritiva e hipertrófica provocam disfunção diastólica. Note as alterações da dilatação atrial e/ou ventricular e na espessura da parede ventricular. Ao, aorta; AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo.

padrões pode resultar de uma causa específica identificável ou ser idiopático (Tabela 10-6).

Miocardiopatia Dilatada

A *miocardiopatia dilatada* (MCD) é caracterizada por *dilatação cardíaca e disfunção contrátil (sistólica) progressivas*, geralmente acompanhadas de hipertrofia; independentemente da causa, os padrões clinicopatológicos são similares.

PATOGENIA

Na época em que é diagnosticada, a MCD geralmente já progrediu até seu estágio final; o coração está dilatado e pouco contrátil, e a necrópsia ou o coração obtido após transplante cardíaco não revelam nenhuma característica patológica específica. No entanto, estudos genéticos e epidemiológicos indicam que pelo menos cinco rotas gerais podem levar ao estágio final da MCD (Fig. 10-25):

- **Causas genéticas.** A MCD tem base hereditária em 20-50% dos casos, e já foram identificados mais de 40 genes com mutação nessa forma de miocardiopatia; a herança autossômica dominante é o padrão predominante e envolve com frequência mutações na codificação de proteínas do citoesqueleto ou de proteínas que ligam o sarcômero ao citoesqueleto (p. ex., a α-actina cardíaca). A MCD ligada ao X está geralmente associada a mutações no gene da **distrofina,** as quais afetam a proteína da membrana celular que une fisicamente o citoesqueleto intracelular à MEC (tipos diferentes de mutações no gene da distrofina também estão na base das distrofias musculares de Duchenne e Becker, Capítulo 12). Formas incomuns da MCD são causadas por mutações nos genes do genoma mitocondrial que codificam proteínas envolvidas na fosforilação oxidativa ou na β-oxidação dos ácidos graxos e que supostamente levam à produção de ATP defeituoso. Outras proteínas do citoesqueleto que estão comprometidas nas formas genéticas da MCD são a desmina (a principal proteína do filamento intermediário dos miócitos cardíacos) e as lâminas nucleares A e C. Visto que os miócitos contráteis e as fibras de condução compartilham uma via comum de desenvolvimento, as anomalias congênitas da condução também podem ser uma característica das formas herdadas da MCD.
- **Infecção.** Os "*footprints*" do ácido nucleico dos coxsackievírus B e de outros enterovírus podem, às vezes, ser detectados no miocárdio dos pacientes no estágio final da MCD. Além disso, biópsias endomiocárdicas sequenciais documentaram casos nos quais uma miocardite infecciosa progrediu até a MCD. Como consequência, muitos casos de MCD são atribuídos a infecções virais (discutidas adiante), mesmo que não haja inflamação no coração em estágio terminal. O simples encontro de transcritos virais ou de títulos elevados de anticorpos antivirais pode ser suficiente para levantar a suspeita de uma miocardite que passou despercebida em seus estágios iniciais.
- **Exposição ao álcool ou a outras substâncias tóxicas.** O abuso de álcool está fortemente associado ao desenvolvimento da MCD. O álcool e seus metabólitos

Tabela 10-6 Miocardiopatias: Padrões Funcionais e Causas

Padrão Funcional	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo*	Mecanismos da Insuficiência Cardíaca	Causas	Disfunção Miocárdica Secundária (Imita a Miocardiopatia)
Dilatado	< 40%	Contratilidade deficiente (disfunção sistólica)	Genética; álcool; periparto; miocardite; hemocromatose; anemia crônica; doxorrubicina; sarcoidose; idiopática	Cardiopatia isquêmica; doenças cardíacas valvares; cardiopatia hipertensiva; cardiopatia congênita
Hipertrófico	50-80%	Complacência deficiente (disfunção diastólica)	Genética; ataxia de Friedreich; doenças de armazenamento; bebês de mães diabéticas	Cardiopatia hipertensiva; estenose aórtica
Restritivo	45-90%	Complacência deficiente (disfunção diastólica)	Amiloidose; fibrose induzida por radiação; idiopática	Constrição pericárdica

*Valores normais: aproximadamente 50-65%.

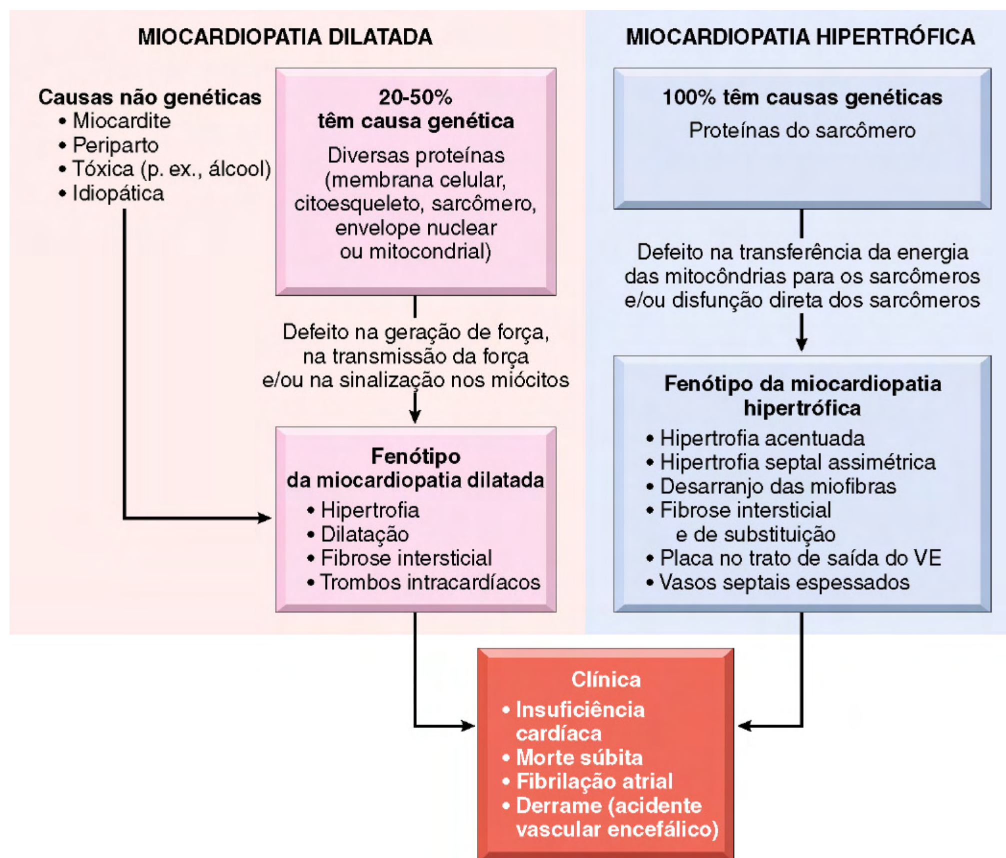


Figura 10-25 Causas e consequências das miocardiopatias dilatada e hipertrófica. Uma fração significativa das miocardiopatias dilatadas µ e praticamente todas as cardiomiopatias hipertróficas — tem origem genética. As miocardiopatias dilatadas podem ser causadas por mutações no citoesqueleto, sarcômeros, envoltório nuclear ou proteínas mitocondriais; as miocardiopatias hipertróficas tipicamente são causadas por mutações nas proteínas dos sarcômeros. Embora as duas formas de miocardiopatias difiram em causa e morfologia, elas apresentam quadro clínico final comum. VE, ventrículo esquerdo.

(principalmente o acetaldeído) têm efeito tóxico direto sobre o miocárdio. Além disso, o alcoolismo crônico pode estar associado à deficiência de tiamina, fato que insere um elemento da cardiopatia por **beribéri** (Capítulo 7). A MCD também pode surgir após a exposição a outros agentes tóxicos, particularmente a doxorrubicina, um quimioterápico, e ao cobalto.

- A **miocardiopatia periparto** surge no final da gestação ou várias semanas e até meses após o parto. É provável que sua etiologia seja multifatorial, e os fatores contribuintes incluem hipertensão associada à gravidez, sobrecarga de volume, deficiência nutricional, distúrbios metabólicos (p. ex., diabetes gestacional) e/ou respostas imunológicas; experimentos recentes também indicam que um produto da clivagem da prolactina (que se eleva no final da gestação) pode provocar disfunção miocárdica. Felizmente, aproximadamente metade dessas pacientes recupera espontaneamente a função normal.
- A **sobrecarga de ferro** no coração pode resultar de hemocromatose hereditária (Capítulo 15) ou de várias transfusões sanguíneas. A MCD é a manifestação mais comum e pode ser atribuída à interferência em sistemas enzimáticos que dependem do metal ou à lesão causada pela produção mediada pelo ferro de espécies reativas do oxigênio.

MORFOLOGIA

Na MCD, o coração está caracteristicamente aumentado (seu peso é 2-3 vezes o normal) e **flácido, e todas as câmaras estão dilatadas** (Fig. 10-26). Por causa do adelgaçamento das paredes que acompanha a dilatação, a espessura ventricular pode estar menor, igual ou maior que o normal. **Trombos murais** também são frequentes e podem ser uma fonte de tromboêmbolos. Por definição, as lesões valvares e vasculares que podem causar secundariamente uma dilatação cardíaca (p. ex., a doença arterial coronariana aterosclerótica) estão ausentes.

As alterações histológicas características da MCD são inespecíficas e normalmente não apontam para uma entidade etiológica específica. Uma exceção é a MCD secundária à sobrecarga de ferro, na qual o acúmulo intramiocárdico acentuado de hemossiderina é demonstrado pelo tingimento com azul da Prússia.

Em geral, a gravidade das alterações morfológicas da MCD não reflete necessariamente o grau da disfunção ou o prognóstico. A maioria dos miócitos exibe **hipertrofia** e núcleos aumentados, mas muitos estão mais delgados e estirados, e são irregulares. Há também fibrose intersticial e endocárdica de graus variáveis, com áreas dispersas de fibrose de substituição; esta última indica necrose isquêmica prévia de miócitos causada por hipoperfusão.

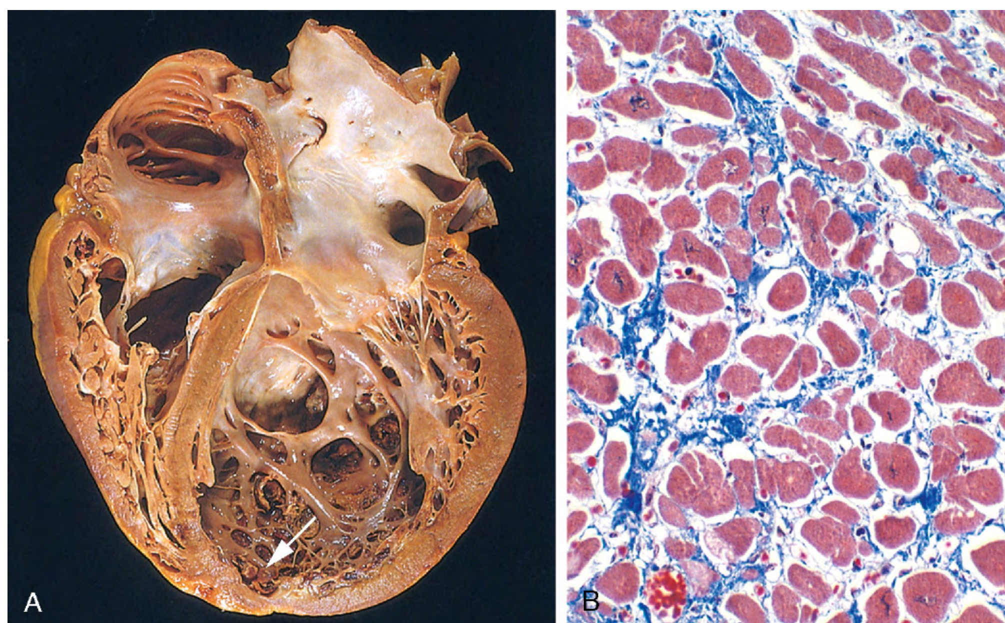


Figura 10-26 Miocardiopatia dilatada (MCD). **A,** A dilatação e a hipertrofia das quatro câmaras são evidentes. Um pequeno trombo mural pode ser visto no ápice do ventrículo esquerdo (*seta*). **B,** Aspecto histológico inespecífico da MCD típica, que mostra hipertrofia dos miócitos e fibrose intersticial (o colágeno está tingido de azul nessa preparação corada com tricrômico de Masson).

Características Clínicas

A MCD pode ocorrer em qualquer idade, mas é diagnosticada com mais frequência entre os 20-50 anos. Normalmente se manifesta por meio de sinais de ICC lentamente progressiva, que inclui dispneia, cansaço fácil e baixa capacidade de realizar esforços físicos, porém os pacientes podem passar subitamente de um estado compensado para um estado descompensado. *O problema fundamental da MCD é a contração ineficaz*. Assim, no estágio final da doença, a fração de ejeção cardíaca normalmente é inferior a 25% (normal: 50-65%). Regurgitação mitral secundária e ritmos cardíacos anormais são comuns, e pode ocorrer o desprendimento de êmbolos de trombos intracardíacos (murais). Metade dos pacientes morre dentro de dois anos e apenas 25% sobrevivem mais de cinco anos; a morte geralmente se deve à insuficiência cardíaca progressiva ou a uma arritmia. O transplante de coração é o único tratamento definitivo. Contudo, o implante de dispositivos de assistência ventricular de longa duração está sendo cada vez mais realizado e, em alguns pacientes, a assistência mecânica pode produzir regressão duradoura da disfunção cardíaca.

Miocardiopatia Arritmogênica do Ventrículo Direito

A miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD) é um distúrbio autossômico dominante do músculo cardíaco com penetrância variável; manifesta-se classicamente como insuficiência cardíaca direita e distúrbios do ritmo que podem provocar morte súbita cardíaca. Quanto à morfologia, a parede do ventrículo direito está intensamente adelgaçada por causa da substituição de miócitos por infiltração gordurosa maciça e quantidades menores de fibrose (Fig. 10-27). Muitas das mutações envolvem genes que codificam proteínas das junções

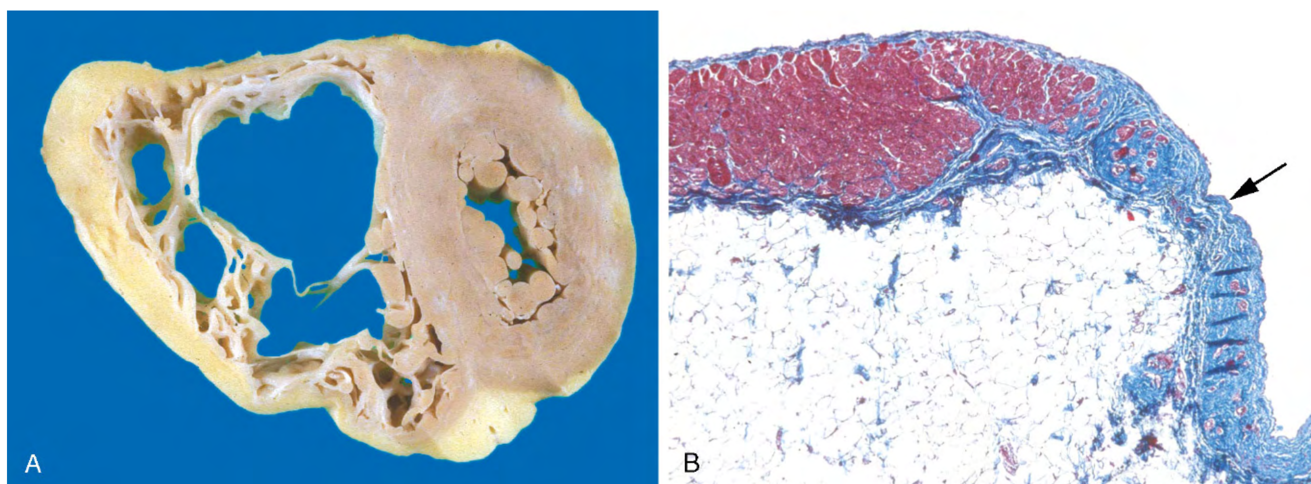


Figura 10-27 Miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito. **A,** O ventrículo direito exibe dilatação acentuada e substituição focal, quase transmural, da parede livre por tecido adiposo e fibrose. Nesse coração, o ventrículo esquerdo tem aspecto macroscópico normal; em alguns casos, ele pode estar afetado (ainda que em menor grau). **B,** Há substituição focal do miocárdio do ventrículo direito (*vermelho*) por tecido conjuntivo fibroso (*azul*, *seta*) e gordura (tricrômico de Masson).

desmossômicas do disco intercalar (p. ex., placoglobina), bem como proteínas que interagem com o desmossomo (p. ex., a desmina dos filamentos intermediários).

Miocardiopatia Hipertrófica

A miocardiopatia hipertrófica (CMH) é caracterizada por *hipertrofia do miocárdio, enchimento diastólico insuficiente* e — em um terço dos casos — *obstrução do fluxo de saída ventricular*. O coração está pesado e hipercontrátil, e suas paredes estão espessadas — um quadro que contrasta bastante com o coração flácido e pouco contrátil da MCD. Na MCH, a função sistólica geralmente está preservada, mas o miocárdio não relaxa e, portanto, apresenta disfunção diastólica primária. A MCH precisa ser distinguida clinicamente dos distúrbios que causam endurecimento ventricular (p. ex., deposição de amiloide) e hipertrofia ventricular (p. ex., estenose aórtica e hipertensão).

PATOGENIA

A maior parte dos casos de MCH é causada por mutações de sentido trocado (*missense*) em um dos vários genes que codificam as proteínas do aparelho contrátil. Na maioria dos pacientes, o padrão de transmissão é autossômico dominante, com expressão variável. Embora tenham sido identificadas mais de 400 mutações causadoras da doença em nove genes diferentes, **a MCH é basicamente um distúrbio das proteínas do sarcômero. Dessas mutações, a que afeta o gene da cadeia pesada da β-miosina é a mais comum**, seguida pela mutação do gene da proteína C que se liga à miosina e do gene da troponina T. As mutações desses três genes são responsáveis por 70-80% de todos os casos de MCH.

As diferentes mutações que estão na base da MCH têm uma característica em comum: todas elas afetam proteínas do sarcômero e aumentam a ativação dos miofilamentos. Como resultado, ocorre hipercontratilidade dos miócitos, com aumento concomitante do uso de energia e equilíbrio energético líquido negativo. Alguns dos genes com mutação na MCH também exibem mutação na MCD (p. ex., β-miosina), porém na MCD as mutações (alélicas) reduzem a função motora e, na MCH, as mutações levam a um ganho de função.

MORFOLOGIA

A MCH é caracterizada por hipertrofia maciça do miocárdio sem dilatação ventricular (Fig. 10-28, A). Classicamente, há um espessamento desproporcional do septo ventricular em relação à parede livre do ventrículo esquerdo (é a chamada **hipertrofia septal assimétrica**); no entanto, em cerca de 10% dos casos de MCH, há hipertrofia concêntrica. Em corte longitudinal, observa-se que a cavidade ventricular perdeu sua forma arredondada a ovoide habitual e está comprimida, com forma semelhante a uma banana. A presença de uma placa no endocárdio da via de saída do ventrículo esquerdo e de um espessamento na válvula anterior da valva atrioventricular esquerda reflete o contato dessa válvula com o septo durante a sístole ventricular; essas alterações se correlacionam com a obstrução funcional da via de saída do ventrículo esquerdo.

As características histológicas distintivas da MCH são a hipertrofia acentuada dos miócitos, o **desarranjo aleatório dos miócitos** (e das miofibras) e a fibrose intersticial (Fig. 10-28, B).

Características Clínicas

Embora a MCH possa surgir em qualquer idade, ela normalmente se manifesta durante o estirão de crescimento pós-puberal. Os sintomas clínicos podem ser mais bem compreendidos no contexto das anomalias funcionais. *Ela é caracterizada pela hipertrofia maciça do ventrículo esquerdo que paradoxalmente fornece volume sistólico acentuadamente reduzido*. Essa condição ocorre

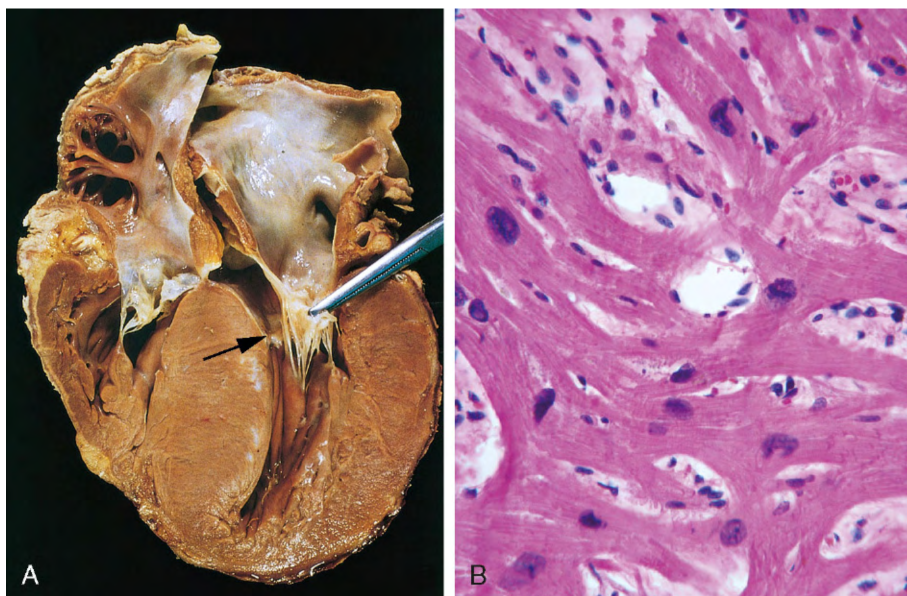


Figura 10-28 Miocardiopatia hipertrófica com hipertrofia septal assimétrica. **A,** O músculo septal projeta-se para dentro da via de saída do ventrículo esquerdo deixando o lúmen ventricular com forma de banana; o átrio esquerdo está aumentado. A válvula anterior da valva atrioventricular esquerda foi retirada do septo para mostrar uma placa fibrosa no endocárdio (*seta*) (ver texto). **B,** Aspecto histológico que revela desarranjo, hipertrofia extrema e a ramificação característica dos miócitos, bem como fibrose intersticial.

como consequência do enchimento diastólico deficiente e da redução global do tamanho da câmara. Além disso, aproximadamente 25% dos pacientes apresentam obstrução dinâmica ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo provocada pela válvula anterior da valva atrioventricular esquerda. O débito cardíaco reduzido e o aumento secundário da pressão venosa pulmonar provocam dispneia aos esforços e *sopro sistólico de ejeção áspero*. A combinação de hipertrofia maciça com aumento das pressões no ventrículo esquerdo e artérias intramurais comprometidas leva com frequência à isquemia do miocárdio (com angina), mesmo na ausência de doença arterial coronariana concomitante. Os principais problemas clínicos incluem fibrilações atriais e ventriculares, acompanhadas de formação de trombos murais, endocardite infecciosa da valva atrioventricular esquerda, ICC e morte súbita. A maioria dos pacientes melhora com um tratamento que estimula o relaxamento do ventrículo; a excisão parcial cirúrgica ou o infarto do músculo septal induzido pelo álcool também podem aliviar a obstrução da via de saída. Conforme mencionado previamente, a MCH é causa importante de morte súbita cardíaca. Em quase um terço dos casos de morte súbita cardíaca de atletas com menos de 35 anos, a causa subjacente é a MCH.

Miocardiopatia Restritiva

A miocardiopatia restritiva é caracterizada por *diminuição primária da complacência ventricular, que causa enchimento ventricular deficiente durante a diástole* (resumindo, a parede está *mais dura*). Como a função contrátil (sistólica) do ventrículo esquerdo geralmente não está afetada, o estado funcional pode ser confundido com o encontrado na pericardite constritiva ou na MCH. A miocardiopatia restritiva pode ser idiopática ou estar associada a doenças sistêmicas que também afetam o miocárdio como, por exemplo, a fibrose por radiação, a amiloidose, a sarcoidose ou os produtos de erros inatos do metabolismo.

MORFOLOGIA

Os ventrículos têm aproximadamente o tamanho normal ou estão ligeiramente aumentados, as cavidades não estão dilatadas e o miocárdio está enrijecido. A dilatação biatrial geralmente resulta do enchimento ventricular deficiente e das sobrecargas de pressão. O exame microscópico revela graus variáveis de fibrose intersticial. Embora os achados morfológicos macroscópicos sejam similares entre as miocardiopatias restritivas de diferentes causas, a biópsia do endomiocárdio com frequência pode revelar um distúrbio etiológico específico.

As três formas de miocardiopatia restritiva merecem um breve comentário:

- A *amiloidose* é causada pela deposição de proteínas extracelulares com tendência a formar folhas β-pregueadas insolúveis (Capítulo 4). A amiloidose cardíaca pode ocorrer junto com a amiloidose sistêmica ou se limitar apenas ao coração, especialmente no caso da *amiloidose cardíaca senil*. Neste último caso, a deposição de formas normais (ou mutantes) de transtiretina (proteína circulante sintetizada pelo fígado que transporta *ti*roxina e *retin*ol) no coração de pacientes idosos causa miocardiopatia restritiva. Quatro por cento dos afro-americanos são portadores de uma mutação específica da transtiretina que faz com que essa população corra um risco quatro vezes maior de desenvolver amiloidose cardíaca isolada.
- A *fibrose endomiocárdica* é essencialmente uma doença de crianças e adultos jovens da África e de outras áreas tropicais; é caracterizada por fibrose difusa densa do endocárdio e subendocárdio ventriculares que com frequência envolve as valvas atrioventriculares direita e esquerda. O tecido fibroso diminui acentuadamente o volume e a complacência das câmaras afetadas e, como consequência, produz uma fisiologia restritiva. A fibrose endomiocárdica foi vinculada a deficiências nutricionais e/ou à inflamação relacionada a infecções helmínticas (p. ex., hipereosinofilia); em todo o mundo, ela é a forma mais comum de miocardiopatia restritiva.
- A *endomiocardite de Loeffler* também exibe fibrose endocárdica, normalmente associada à formação de grandes trombos murais, mas sem preferência geográfica. O exame histológico normalmente mostra infiltrados eosinofílicos teciduais e hipereosinofilia periférica; a liberação do conteúdo dos grânulos dos eosinófilos, sobretudo da proteína básica principal, provavelmente provoca necrose endocárdica e miocárdica, seguida de cicatrização, cobertura do endocárdio pelo trombo e, por último, organização do trombo. Vale destacar que alguns pacientes apresentam um distúrbio mieloproliferativo hipereosinofílico subjacente que envolve os receptores (com atividade tirosina cinase) do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR) constitutivamente ativos (Capítulo 11). O tratamento desses pacientes com inibidores da tirosina cinase pode levar à remissão hematológica e à reversão das lesões endomiocárdicas.

Miocardite

A miocardite engloba um grupo diversificado de entidades clínicas nas quais os *agentes infecciosos e/ou os processos inflamatórios têm como alvo principalmente o miocárdio*. É importante distinguir essas condições daquelas, como a cardiopatia isquêmica, nas quais o processo inflamatório é uma consequência de alguma outra causa de lesão miocárdica.

PATOGENIA

Nos Estados Unidos, as **infecções virais** são a causa mais comum de miocardite, e os coxsackievírus A e B e outros enterovírus são responsáveis pela maioria dos casos. O citomegalovírus (CMV), o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da influenza e outros vírus são patógenos menos comuns. Os agentes agressores, às vezes, podem ser identificados pelos *footprints* do ácido nucleico presentes nos tecidos infectados ou por exames sorológicos que mostram títulos elevados de anticorpos. Enquanto alguns vírus causam lesão citolítica direta, na maioria dos casos a lesão resulta de uma resposta imune dirigida contra células infectadas por vírus; esse processo é análogo ao dano infligido pelas células T específicas para vírus nas células hepáticas infectadas pelo vírus da hepatite (Capítulo 15). Em alguns casos, os vírus desencadeiam uma reação contra proteínas que reagem cruzadamente, como a cadeia pesada da miosina.

As **causas infecciosas não virais de miocardite** percorrem todo o espectro do mundo microbiano. O protozoário *Trypanosoma cruzi* é o agente da doença de Chagas. Embora incomum no hemisfério norte, a doença de Chagas afeta até metade da população das áreas endêmicas da América do Sul, e a maioria dos pacientes exibe comprometimento do miocárdio. Cerca de 10% dos pacientes morrem durante um ataque agudo; outros conseguem entrar em uma fase crônica mediada pelo sistema imunológico e desenvolver sinais progressivos de ICC e arritmia 10-20 anos mais tarde. O *Toxoplasma gondii* (cujos

vetores mais comuns são os gatos domésticos) também pode causar miocardite, principalmente nas pessoas imunocomprometidas. A triquinose é a doença helmíntica mais comum que apresenta envolvimento cardíaco.

A miocardite ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes com doença de Lyme, uma enfermidade sistêmica causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (Capítulo 8). A miocardite de Lyme manifesta-se principalmente como doença autolimitada do sistema de condução, e os doentes com frequência precisam temporariamente de um marca-passo.

As **causas não infecciosas de miocardite** incluem lesões associadas a doenças sistêmicas de origem imunológica, como o lúpus eritematoso sistêmico e a polimiosite. As reações de hipersensibilidade a fármacos (**miocardite por hipersensibilidade**) também podem ocorrer após a exposição a qualquer um de uma grande gama de agentes; essas reações normalmente são benignas e apenas em raras circunstâncias levam à ICC ou à morte súbita.

MORFOLOGIA

Na miocardite aguda, o coração pode parecer normal ou dilatado; nos estágios avançados, o miocárdio normalmente está flácido e com frequência mosqueado de áreas pálidas e hemorrágicas. Trombos murais podem estar presentes.

No exame microscópico, a miocardite aguda é caracterizada por edema, infiltrados inflamatórios intersticiais e miócitos lesados (Fig. 10-29). É comum o encontro de infiltrado linfocítico difuso (Fig. 10-29, A), se bem que o envolvimento inflamatório seja com frequência focal e pode não ser detectado em uma biópsia do endomiocárdio. Quando o paciente sobrevive à fase aguda da miocardite, as lesões podem desaparecer sem deixar sequelas significativas ou podem sofrer fibrose progressiva.

Na **miocardite por hipersensibilidade**, os infiltrados intersticiais e perivasculares são compostos de linfócitos, macrófagos e de grande quantidade de eosinófilos (Fig. 10-29, B). A **miocardite de células gigantes** é uma entidade morfológica distinta caracterizada por infiltrados disseminados de células inflamatórias, os quais contêm células multinucleadas gigantes (formadas pela fusão de macrófagos). A miocardite de células gigantes provavelmente representa o extremo agressivo do espectro da miocardite linfocítica; nesses casos, observa-se no mínimo necrose focal, com frequência extensa (Fig. 10-29, C). Essa variante tem prognóstico ruim.

A **miocardite causada pela doença de Chagas** é caracterizada pela invasão de miofibras dispersas por tripanossomas acompanhada de infiltrado inflamatório de neutrófilos, linfócitos, macrófagos e esporádicos eosinófilos (Fig. 10-29, D).

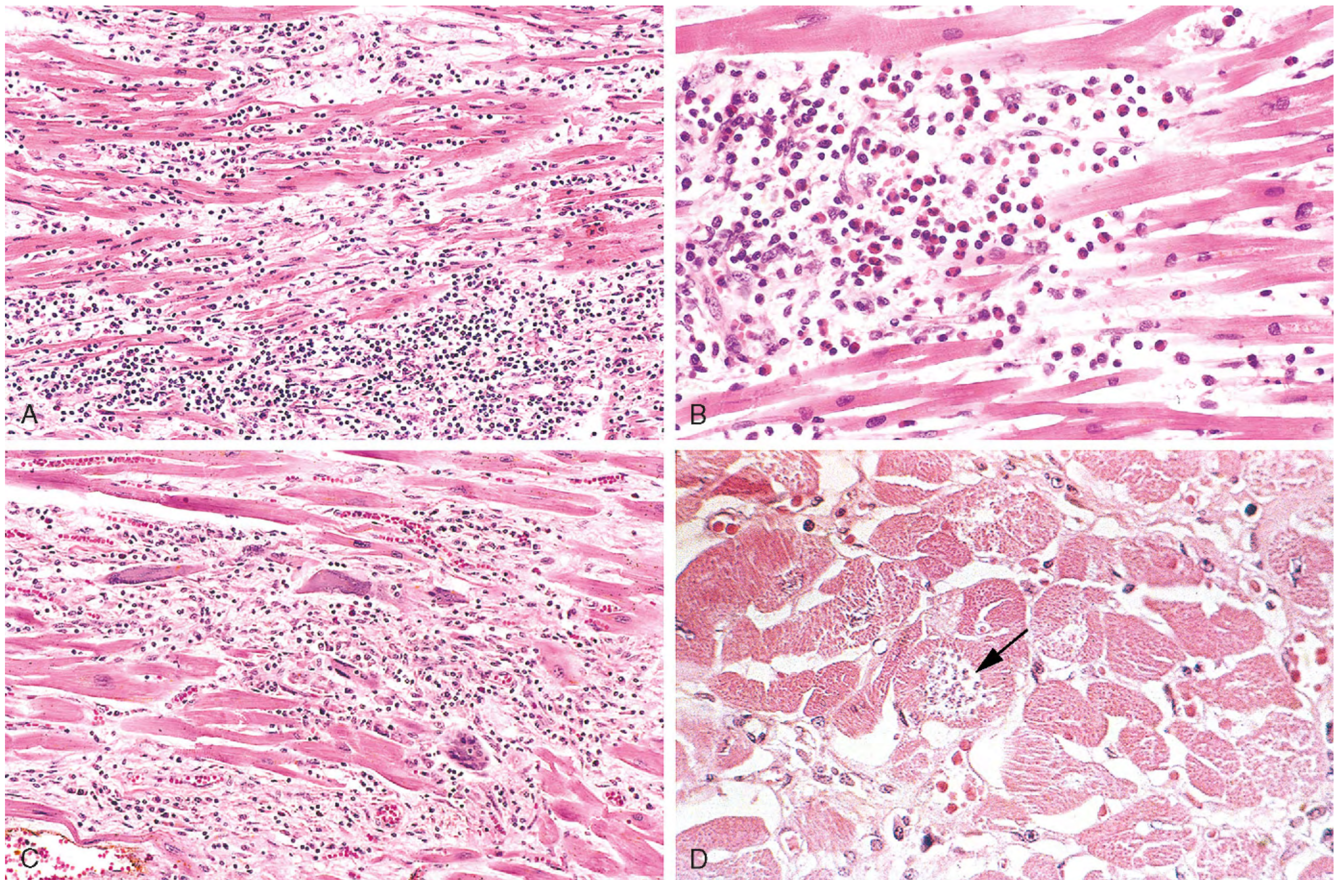


Figura 10-29 Miocardite. **A,** Miocardite linfocítica, com edema e lesão de miócitos. **B,** Miocardite por hipersensibilidade, caracterizada por infiltrados inflamatórios perivasculares ricos em eosinófilos. **C,** Miocardite de células gigantes, com infiltrados de linfócitos e macrófagos, lesão extensa de miócitos e células gigantes multinucleadas. **D,** Miocardite por doença de Chagas. Destaque para uma miofibra distendida com tripanossomas (*seta*), juntamente com inflamação composta de células mononucleares e necrose de miofibras.

Características Clínicas

O espectro clínico da miocardite é amplo; em um extremo, a doença é assintomática, e os pacientes recuperam-se sem apresentar sequelas. No outro extremo está o início repentino de insuficiência cardíaca ou arritmia, às vezes acompanhadas de morte súbita. Entre esses extremos se encontram diferentes graus de envolvimento associados a vários sinais e sintomas que incluem fadiga, dispneia, palpitações, dor e febre. As características clínicas da miocardite podem imitar as do IAM. Às vezes, a miocardite progride clinicamente para uma CMD.

RESUMO

Miocardiopatia

- A miocardiopatia é uma doença intrínseca do músculo cardíaco; pode ter causa específica ou ser idiopática.
- As três categorias fisiopatológicas gerais da miocardiopatia são: dilatada (que é responsável por 90% dos casos), hipertrófica e restritiva (a menos comum).
- A MCD provoca disfunção sistólica (contrátil). As causas incluem miocardite, exposição a agentes tóxicos (p. ex., álcool) e gravidez. Em 20-50% dos casos, a doença é causada por mutações que afetam proteínas do citoesqueleto.
- A MCH provoca disfunção diastólica (relaxamento). Praticamente todos os casos se devem a mutações autossômicas dominantes que afetam as proteínas que compõem o aparelho contrátil, em particular a cadeia pesada da β-miosina.
- A miocardiopatia restritiva torna o miocárdio endurecido, não complacente, e pode resultar da deposição de substâncias (p. ex., amiloide), de fibrose intersticial aumentada (p. ex., causada por radiação) ou da cicatrização do endomiocárdio.
- A miocardite consiste na lesão do miocárdio por infiltrados inflamatórios resultantes de infecções ou de reações imunes. Os coxsackievírus A e B são os patógenos mais comuns nos Estados Unidos. Clinicamente, a miocardite pode ser assintomática, dar origem a uma insuficiência cardíaca aguda ou evoluir para CMD.

DOENÇA PERICÁRDICA

As doenças do pericárdio englobam derrames e condições inflamatórias, que às vezes resultam em constrição fibrosa. A doença pericárdica isolada é incomum, e as lesões pericárdicas normalmente estão associadas a um processo patológico localizado em outra parte do coração ou nas estruturas circunjacentes, ou são secundárias a um distúrbio sistêmico.

Pericardite

A *pericardite primária* é incomum e quase sempre resulta de infecção viral (normalmente acompanhada de miocardite), embora bactérias, fungos ou parasitas também possam estar envolvidos. Na maioria dos casos, a pericardite é secundária a IAM, cirurgia cardíaca, radiação do mediastino ou doenças que envolvem outras estruturas torácicas (p. ex., pneumonia ou pleurite). A *uremia* é o distúrbio sistêmico mais comum associado à pericardite. As causas secundárias menos comuns incluem a febre reumática, o lúpus eritematoso sistêmico e os tumores malignos metastáticos. A pericardite pode (1) causar complicações hemodinâmicas imediatas, se produzir um derrame grande (que provoca *tamponamento* cardíaco) (ver adiante), (2) desaparecer sem deixar sequelas importantes ou (3) progredir para um processo fibrosante crônico.

MORFOLOGIA

Nos pacientes com **pericardite aguda viral** ou **uremia**, o exsudato normalmente é **fibrinoso** e confere um aspecto irregular, felpudo, à superfície do pericárdio (a chamada pericardite em "pão com manteiga"). Na **pericardite aguda bacteriana**, o exsudato é **fibrinopurulento** (supurativo) e, com frequência, há áreas de pus evidente (Fig. 10-30); a pericardite tuberculosa pode exibir áreas de caseificação. A pericardite que resulta de tumor maligno com frequência está associada a um exsudato fibrinoso felpudo e exuberante e a um derrame sanguinolento; as metástases podem ser vistas a olho nu como excrescências irregulares ou ser macroscopicamente indistinguíveis, sobretudo no paciente com leucemia. Na maioria dos casos, a pericardite fibrinosa ou fibrinopurulenta aguda desaparece sem deixar sequelas. Contudo, quando há caseificação ou supuração extensa, a cicatrização pode levar à fibrose (**pericardite crônica**).

A **pericardite crônica** pode estar associada a aderências delicadas ou a cicatrizes fibróticas densas que obliteram o espaço pericárdico. Em casos extremos, o coração fica totalmente envolvido por fibrose densa e não consegue se expandir normalmente durante a diástole — o que causa a chamada **pericardite constritiva**.

Características Clínicas

A pericardite manifesta-se classicamente como dor torácica atípica (não relacionada com os esforços e que piora quando o paciente se deita) e atrito intenso. Quando associada a acúmulo significativo de líquido, a pericardite aguda pode causar *tamponamento*

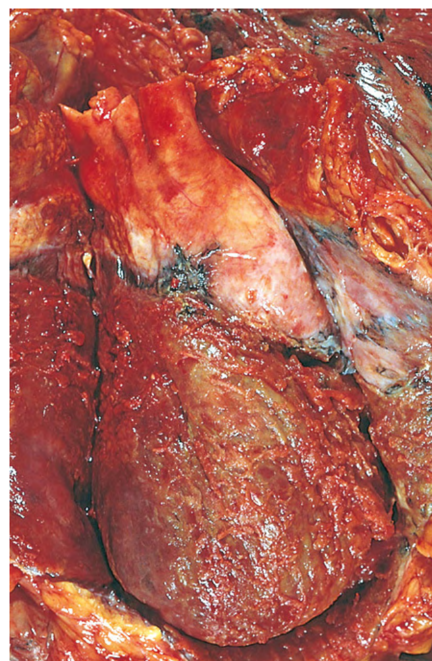


Figura 10-30 Pericardite supurativa (purulenta, exsudativa) aguda, causada pela propagação de uma pneumonia.

cardíaco, acompanhado de redução do débito cardíaco e choque. A pericardite constritiva crônica produz uma combinação de distensão venosa do lado direito com baixo débito cardíaco — um quadro clínico similar ao observado na miocardiopatia restritiva.

Derrames Pericárdicos

Normalmente, o saco pericárdico contém, no máximo, 30-50 mL de um líquido seroso e transparente. Os derrames serosos e/ou fibrinosos que ultrapassam esses valores geralmente são vistos nos casos de inflamação pericárdica. Os outros tipos de derrame pericárdico e suas causas são:

- *Seroso*: insuficiência cardíaca congestiva e hipoalbuminemia de qualquer causa
- *Serossanguíneo*: trauma fechado de tórax, tumor maligno, IM com ruptura e dissecção da aorta com ruptura
- *Quiloso*: obstrução linfática mediastinal

As consequências do acúmulo de líquido pericárdico dependem do volume do líquido e da capacidade do pericárdio parietal de se expandir; esta última depende em grande parte da velocidade de formação do derrame. Assim, os derrames que se acumulam lentamente — mesmo aqueles com 1.000 mL — podem ser bem tolerados. Por outro lado, as coleções de líquido com apenas 250 mL que surgem rapidamente (p. ex., IM com ruptura ou dissecção da aorta com ruptura) podem restringir o enchimento cardíaco diastólico a ponto de produzir um tamponamento cardíaco potencialmente fatal.

TUMORES CARDÍACOS

Neoplasias Metastáticas

As metástases tumorais constituem o principal tipo de tumor maligno do coração; as lesões metastáticas cardíacas são vistas em cerca de 5% dos pacientes que morrem de câncer. Embora qualquer tumor maligno possa envolver secundariamente o coração, certos tumores têm grande propensão a desenvolver metástases cardíacas. Em ordem decrescente de frequência estão o câncer de pulmão, o linfoma, o câncer de mama, a leucemia, o melanoma, o carcinoma hepatocelular e o câncer de cólon (intestinal).

Neoplasias Primárias

Os tumores primários do coração são incomuns; felizmente, a maioria é benigna. Os cinco tumores mais comuns não apresentam potencial maligno e são responsáveis por 80-90% de todos os tumores primários do coração. Em ordem decrescente de frequência estão os mixomas, os fibromas, os lipomas, os fibroelastomas papilares e os rabdomiomas. O angiossarcoma é o tumor *maligno* primário mais comum do coração. Contudo, apenas os mixomas e os rabdomiomas receberão comentários adicionais aqui.

Os *mixomas* são os tumores primários do coração mais comuns nos adultos (Fig. 10-31). Aproximadamente 90% desses tumores são atriais, e 80% deles afetam o átrio esquerdo.

Os *rabdomiomas* são os tumores primários do coração mais frequentes em bebês e crianças; geralmente são descobertos por causa da obstrução de uma valva ou do fluxo de saída. Os rabdomiomas cardíacos têm frequência alta nos pacientes com esclerose tuberosa resultante de mutações nos genes supressores de tumor *TSC1* ou *TSC2*; a perda da atividade das proteínas TSC-1 e TSC-2 leva à multiplicação excessiva dos miócitos. Por regredirem espontaneamente, os rabdomiomas são considerados hamartomas, e não neoplasias verdadeiras. Como alguns outros tumores que aparecem em crianças muito pequenas (p. ex., neuroblastoma), os rabdomiomas muitas vezes regridem espontaneamente por motivos desconhecidos.

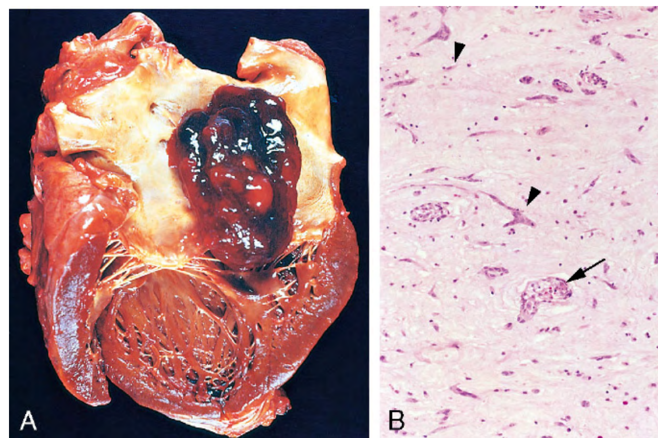


Figura 10-31 Mixoma atrial. **A,** Grande lesão pedunculada com origem na região da fossa oval que se estende para dentro do orifício da valva atrioventricular esquerda. **B,** Matriz extracelular amorfa abundante com grupos dispersos de células mixomatosas multinucleadas (*cabeças de seta*) e formações vasculares anormais (*seta*).

MORFOLOGIA

Os mixomas são quase sempre únicos e classicamente surgem na região da fossa oval (septo atrial). Podem ser massas pequenas (menos de 1 cm de diâmetro) ou grandes (de até 10 cm de largura), sésseis ou pedunculadas (Fig. 10-31, A); quase sempre se manifestam como lesões moles, translúcidas e vilosas, com aspecto gelatinoso. As formas pedunculadas são com frequência móveis o suficiente para oscilar através das valvas atrioventriculares direita ou esquerda durante a sístole, causando obstrução intermitente ou exercendo um efeito de "bola de guindaste de demolição" que danifica as válvulas das valvas.

No exame histológico, os mixomas são compostos de células mixomatosas estreladas e com frequência multinucleadas (normalmente com núcleos hipercromáticos), misturadas a células endoteliais, células musculares lisas e/ou fibroblastos (células indiferenciadas também estão presentes); esses tipos celulares se originam da diferenciação das células mesenquimais totipotentes do tumor. Todas essas células estão mergulhadas em grande quantidade de substância fundamental, composta de mucopolissacarídeos ácidos (Fig. 10-31, B). É comum a presença de hemorragia, trombo mal organizado e inflamação constituída de células mononucleares.

Os rabdomiomas são massas cinza-esbranquiçadas com até vários centímetros de diâmetro que se projetam para dentro das câmaras ventriculares. O exame histológico mostra uma população mista de células; contudo, as células mais características são grandes, arredondadas ou poligonais e contêm numerosos vacúolos repletos de glicogênio separados por faixas de citoplasma que se estendem da membrana plasmática até o núcleo localizado no centro — são as chamadas *spider cells* ou células "em aranha".

Características Clínicas

As principais manifestações são resultantes da obstrução valvar (valva do tipo bola), da formação de êmbolos ou de uma síndrome (sinais e sintomas) constitucional que inclui febre e mal-estar. Essa síndrome é atribuída à elaboração pelo tumor da citocina interleucina 6, um mediador importante da resposta de fase aguda. A ecocardiografia é o exame diagnóstico de escolha, e a ressecção cirúrgica é quase sempre curativa.

Outros Tumores Cardíacos

- Os *lipomas* são massas de tecido adiposo mal encapsuladas e não disseminadas; podem ser assintomáticos, criar obstruções do tipo valva em bola (como ocorre com os mixomas) ou produzir arritmias.
- Os *fibroelastomas papilares* geralmente são lesões identificadas por acaso, embora possam dar origem a êmbolos. Localizam-se com frequência nas valvas e formam grupos inconfundíveis (de até 1 cm de diâmetro) de projeções semelhantes a pelos que macroscopicamente se assemelham a anêmonas-do-mar. O exame histológico mostra tecido conjuntivo mixoide com grande quantidade de matriz composta de mucopolissacarídeos e fibras elásticas laminadas; todo o conjunto é circundado por endotélio.
- Os *angiossarcomas cardíacos* e os demais sarcomas cardíacos não são morfológica ou clinicamente diferentes de suas contrapartes situadas em outros locais do corpo; por essa razão, não requerem comentários adicionais aqui.

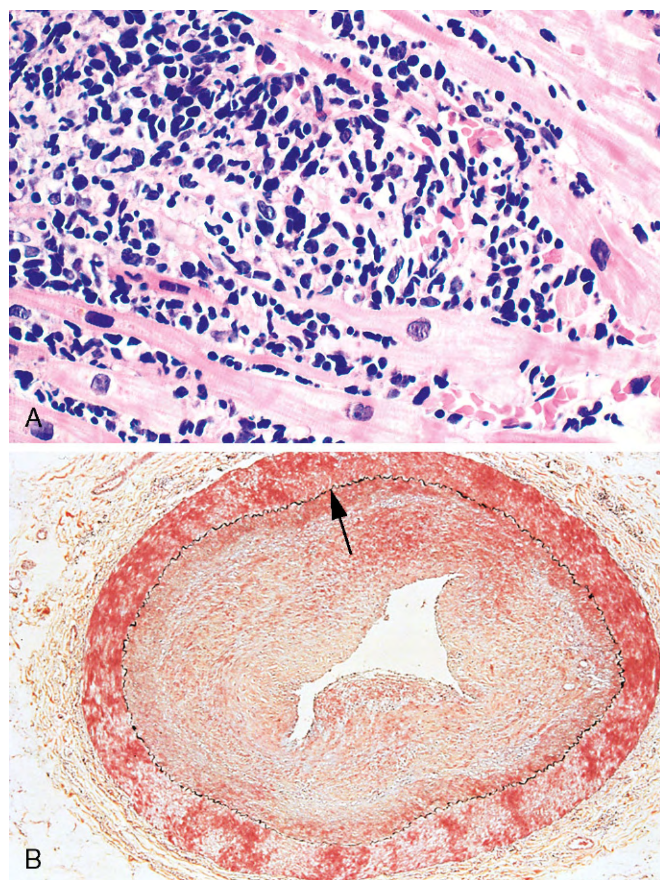


Figura 10-32 Rejeição de aloenxertos cardíacos. **A,** Rejeição aguda de aloenxerto cardíaco, caracterizada por infiltrado linfocítico associado à lesão de miócitos cardíacos. Note a similaridade entre a rejeição e a miocardite viral (Fig. 10-29, A). **B,** Arteriopatia do aloenxerto, com espessamento concêntrico grave da íntima que produz estenose crítica. A lâmina elástica interna (*seta*) e a média estão intactas. (Corado com pentacromo de Movat). *(B, Reproduzida com a permissão de Salomon RN, Hughes CC, Schoen FJ, et al: Human coronary transplantation-associated arteriosclerosis. Evidence for chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. Am J Pathol 138:791, 1991.)*

TRANSPLANTE DE CORAÇÃO

Embora a implantação permanente de dispositivos de assistência ventricular seja cada vez mais utilizada no tratamento de cardiopatias em estágio terminal, o transplante de coração continua a ser o tratamento de escolha para os pacientes com insuficiência cardíaca intratável. Sem o transplante, a insuficiência cardíaca em estágio terminal clinicamente controlada está associada a uma taxa de mortalidade após um ano de 50%, e menos de 10% dos pacientes sobrevivem cinco anos. Aproximadamente 3.000 transplantes de coração são realizados por ano em todo o mundo, a maioria para tratar cardiomiopatia dilatada ou cardiopatia isquêmica. Mesmo assim, a necessidade supera de longe o número de órgãos disponíveis, e o número de pacientes que morrem enquanto esperam pela sua vez (estima-se que a lista de espera tenha 50.000 por ano) é *muito* maior do que o número de pacientes que realiza um transplante bem-sucedido.

Além das questões relacionadas com a oferta e a procura, as principais complicações do transplante cardíaco são a rejeição aguda do coração e a arteriopatia do aloenxerto (Fig. 10-32). A imunossupressão necessária para a sobrevivência do aloenxerto também aumenta o risco de infecções oportunistas e de certos tumores malignos (p. ex., o linfoma associado ao vírus de Epstein-Barr).

- Suspeita-se clinicamente de *rejeição* quando o paciente exibe febre, fração de ejeção reduzida, arritmia sem explicação ou parede ventricular espessada e edemaciada ao exame ultrassonográfico do coração. A rejeição é diagnosticada por meio da biópsia do endomiocárdio do coração transplantado. A rejeição é caracterizada por inflamação linfocítica intersticial associada à lesão de miócitos (Fig. 10-32, A) e por um padrão histológico similar àquele observado na miocardite viral (Fig. 10-29, A). Em ambos os casos, a morte mediada pelas células T e a produção local de citocinas comprometem a função cardíaca. Cada vez mais, reconhece-se que a lesão mediada por anticorpos também é um mecanismo importante do processo de rejeição do aloenxerto. Quando a lesão do miocárdio não é extensa, o "episódio de rejeição" pode ser revertido aumentando-se a terapia imunossupressora. A rejeição em fase avançada pode ser irreversível e fatal.
- A *arteriopatia do aloenxerto* é a limitação mais importante a longo prazo do transplante de coração. Trata-se de uma proliferação progressiva e tardia da camada íntima que causa estenose disseminada das artérias coronárias (Fig. 10-32, B) e leva à lesão por isquemia. Cinco anos após o transplante, 50% dos pacientes já desenvolveram arteriopatia significativa, e praticamente todos apresentam lesões após 10 anos. A patogenia desse distúrbio envolve respostas imunológicas que induzem a produção local de fatores de crescimento, que, por sua vez, estimulam o recrutamento e a proliferação das células musculares lisas da íntima com síntese de MEC. A arteriopatia do aloenxerto é um problema particularmente inquietante porque pode causar IM silencioso (os receptores do transplante têm corações denervados e não sofrem de angina), ICC progressiva ou morte súbita.

Apesar desses problemas, o prognóstico dos receptores de transplante geralmente é bom; a taxa de sobrevida após um ano é de 80%, e a taxa de sobrevida após cinco anos é superior a 60%.

BIBLIOGRAFIA

Azaouagh A, Churzidse S, Konorza T, Erbel R: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a review and update. Clin Res Cardiol 100:383, 2011. *[Excellent up-to-date look at this entity and its genetic causes.]*

Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME: Carcinoid heart disease. Circulation 116:2860, 2007. *[Good review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of this entity.]*

Brickner ME, Hillis LD, Lange RA: Congenital heart disease in adults. N Engl J Med 342:(256), 334, 2000. *[A nice two-part review of congenital cardiac malformations; despite the date, this is still a useful and highly accessible summary of the various conditions.]*

Cannon RO 3rd: Mechanisms, management and future directions for reperfusion injury after acute myocardial infarction. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2:88, 2005. *[Great review of the mechanisms and therapeutic approaches to limiting reperfusion injury after MI.]*

Cerrone M, Priori SG: Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. Eur Heart J 32:2109, 2011. *[Up-to-date, well-organized description of the known ion channel disorders that cause sudden cardiac death.]*

Cooper LT Jr: Myocarditis. N Engl J Med 360:1526, 2009. *[A nice review of etiology, pathogenesis, and clinical features.]*

Guilherme L, Köhler KF, Kalil J: Rheumatic heart disease: mediation by complex immune events. Adv Clin Chem 53:31, 2011. *[A well-written and scholarly discussion of the pathogenic mechanisms regarding rheumatic heart disease.]*

Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, Peetermans WE: Evolving trends in infective endocarditis. Clin Microbiol Infect 12:5, 2006. *[Good, clinically oriented overview of the developments in microorganisms, diagnosis, and therapies for infective endocarditis.]*

Huang JB, Liu YL, Sun PW, et al: Molecular mechanisms of congenital heart disease. Cardiovasc Pathol 19:e183, 2010. *[Comprehensive review of the genes and pathways underlying congenital heart disease.]*

Li C, Xu S, Gotlieb AI: The response to valve injury. A paradigm to understand the pathogenesis of heart valve disease. Cardiovasc Pathol 20:183, 2011. *[Nice overview of pathologic concepts in valvular disease.]*

Libby P, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 111:3481, 2005. *[A well-written review of the pathways, as well as the diagnostic and therapeutic implications of atherosclerotic coronary disease.]*

MacGrogan D, Nus M, de la Pompa JL: Notch signaling in cardiac development and disease. Curr Top Dev Biol 92:333, 2010. *[A scholarly review of the role of Notch in cardiac development.]*

Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. Annu Rev Pathol 4:19, 2009. *[Comprehensive overview of allograft arteriopathy, including animal models, pathogenic mechanisms, clinical diagnosis, and therapy.]*

New SE, Aikawa E: Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. Circ Res 108:1381, 2011. *[A good overview of the mechanisms leading to degenerative calcification on valves and vessels.]*

Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, et al: Postconditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res 87:406, 2010. *[A good overview of the mechanisms and potential therapeutic interventions for ischemia-reperfusion injury and for ischemic pre-conditioning in limiting infarct size.]*

Rasmussen TL, Raveendran G, Zhang J, Garry DJ: Getting to the heart of myocardial stem cells and cell therapy. Circulation 123:1771, 2011. *[A well-written overview of the challenges and current state of the art regarding stem cell therapies in heart disease.]*

Seidman CE, Seidman JG: Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. Circ Res 108:743, 2011. *[A well-written and authoritative overview of the genetics and pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy from one of the leading groups in the world.]*

Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al: Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 12:767, 2010. *[A definitive overview and position paper.]*

Watkins H, Houman A, Redwood C: Inherited cardiomyopathies. N Engl J Med 364:1643, 2011. *[An excellent review of the molecular basis of cardiomyopathies.]*

Wu JC, Child JS: Common congenital heart disorders in adults. Curr Probl Cardiol 29:641, 2004. *[Exhaustively thorough overview of the congenital heart disorders seen in the adult population, often as a consequence of improved pediatric therapies.]*

Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds): Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed. Philadelphia, Saunders. 2011. *[An outstanding and authoritative text, with excellent sections on heart failure and atherosclerotic cardiovascular disease.]*

CAPÍTULO



Sistemas Hematopoético e Linfoide

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Os sistemas hematopoético e linfático são afetados por uma vasta gama de doenças. Esses distúrbios podem ser organizados através das células que eles atingem primariamente, os eritrócitos, os leucócitos ou o sistema hemostático, que inclui as plaquetas e os fatores de coagulação. Os *distúrbios dos eritrócitos* mais comuns são aqueles que causam a *anemia*, um estado de deficiência de eritrócitos. Os *distúrbios dos leuócitos*, por outro lado, estão mais frequentemente associados à proliferação excessiva, como resultado de transformação maligna. Distúrbios hemostáticos podem resultar em *diáteses hemorrágicas* (distúrbios hemorrágicos). Finalmente, a esplenomegalia, característica de inúmeras doenças, é discutida no final do capítulo, assim como os tumores do timo.

Apesar de ser útil essa classificação, na verdade a produção, a função e a destruição de eritrócitos, leucócitos e componentes do sistema hemostático estão intimamente relacionadas, e desordens patogênicas que afetam primariamente um tipo celular ou componente do sistema geralmente resultam em alterações nos outros tipos celulares também. Como exemplo, em certas condições, as células B produzem autoanticorpos contra componentes da membrana dos eritrócitos. Os fagócitos reconhecem e destroem os eritrócitos opsonizados por anticorpos no baço, que aumenta de tamanho. A destruição aumentada dos eritrócitos causa anemia, que por sua vez conduz a uma hiperplasia compensatória das células progenitoras dos eritrócitos na medula óssea.

Outros níveis de intercomunicação e complexidade provêm da natureza anatomicamente dispersa do sistema hematolinfático e da capacidade dos leucócitos normais e neoplásicos de se locomoverem entre vários compartimentos. Desse modo, um paciente com diagnóstico de linfoma confirmado por biópsia de linfonodo pode também apresentar linfócitos neoplásicos na sua medula óssea e no sangue. As células linfoides malignas na medula podem suprimir a hematopoiese, resultando em baixa contagem de células sanguíneas (citopenias) e disseminação subsequente das células tumorais para o fígado e o baço, podendo causar organomegalia. Assim, tanto nos distúrbios hematolinfáticos benignos como nos malignos, uma única anormalidade subjacente pode causar diversas manifestações sistêmicas. Ao considerarem-se essas complexidades, será utilizada a clássica classificação dos distúrbios hematolinfáticos baseada no envolvimento predominante de eritrócitos, leucócitos e sistema hemostático.

DISTÚRBIOS DOS ERITRÓCITOS

Os distúrbios dos eritrócitos podem causar anemia ou, em raros casos, policitemia (aumento do nível de eritrócitos também conhecido como eritrocitose). *Anemia* é definida como a redução da capacidade de transporte de oxigênio do sangue, que geralmente provém de uma redução da massa total de eritrócitos abaixo dos limites normais.

A anemia pode ser causada por sangramentos, aumento da destruição de eritrócitos ou redução da produção dos mesmos. Esses mecanismos são utilizados para a classificação mais aceita das anemias (Tabela 11-1). Em alguns casos ocorre sobreposição de mais de um mecanismo, por exemplo, a talassemia, na qual tanto a reduzida produção de eritrócitos quanto sua destruição precoce resultam em anemia. À exceção das anemias causadas por falência renal crônica ou inflamação crônica (descrita adiante), a redução na tensão de oxigênio tecidual que acompanha a anemia suscita um aumento na produção do fator de crescimento eritropoetina por células especializadas no rim. Isso, por sua vez, induz uma hiperplasia dos precursores eritroides na medula óssea e, em casos de anemia severa, o surgimento de hematopoese extramedular nos órgãos hematopoéticos secundários (fígado, baço e linfonodos). Em pessoas bem nutridas que se tornam anêmicas devido a hemorragias agudas ou destruição eritrocitária aumentada (hemólise), a resposta compensatória pode aumentar a produção de eritrócitos em cinco a oito vezes. O aumento da saída das células da medula é evidenciado pelo maior número de eritrócitos recém-formados (reticulócitos) no sangue periférico. Em contraste, anemias causadas pela redução da produção de eritrócitos (anemias aregenerativas) estão associadas a uma contagem abaixo do limite normal de reticulócitos (reticulocitopenia).

Tabela 11-1 Classificação das Anemias de Acordo com o Mecanismo Subjacente

Perda Sanguínea (Hemorragia)
Aguda: traumatismo
Crônica: lesões do trato gastrointestinal, distúrbios ginecológicos
Aumento da Destruição (Anemias Hemolíticas)
Anormalidades Intrínsecas (Intracorpusculares)
Hereditárias
Anormalidades da membrana
Proteínas do citoesqueleto da membrana: esferocitose, eliptocitose
Lipídios da membrana: abetalipoproteinemia
Deficiências enzimáticas
Enzimas da derivação (*shunt*) da hexose-monofosfato: glicose-6-fosfato desidrogenase, glutationa sintetase
Enzimas glicolíticas: piruvato-quinase, hexoquinase
Distúrbios da síntese de hemoglobina
Síntese de globinas estruturalmente anormais (hemoglobinopatias): anemia falciforme, hemoglobinas instáveis
Síntese deficiente de globinas: síndromes talassêmicas
Adquiridas
Defeito da membrana: hemoglobinúria paroxística noturna
Anormalidades Extrínsecas (Extracorpusculares)
Mediadas por anticorpos
Iso-hemaglutininas: reações transfusionais, hidropisia fetal imune (eritroblastose fetal)
Autoanticorpos: idiopáticos (primários), associados a fármacos, lúpus eritematoso sistêmico
Traumatismo mecânico dos eritrócitos
Anemias hemolíticas microangiopáticas: púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada
Válvulas cardíacas deficientes
Infecções: malária
Comprometimento da Produção de Eritrócitos
Distúrbios na proliferação e diferenciação das células-tronco: anemia aplástica, aplasia eritroide pura
Distúrbio da proliferação e maturação dos eritroblastos
Síntese defeituosa de DNA: deficiência ou comprometimento da utilização da vitamina B_{12} e ácido fólico (anemias megaloblásticas)
Anemia resultante da falência renal (deficiência de eritropoetina)
Anemia resultante de doença crônica (sequestro de ferro, deficiência relativa de eritropoetina)
Anemia resultante de distúrbios endócrinos
Síntese defeituosa de hemoglobina
Síntese deficiente de heme: deficiência de ferro, anemias sideroblásticas
Síntese deficiente de globinas: talassemias
Transplante de medula óssea: neoplasias hematopoéticas primárias (leucemia aguda, síndromes mielodisplásicas)
Infiltração medular (anemia mielotísica): neoplasias metastáticas, doenças granulomatosas

As anemias também podem ser classificadas com base na morfologia dos eritrócitos, que geralmente aponta causas particulares. As características específicas que fornecem indicações etiológicas incluem tamanho, cor e forma dos eritrócitos. Esses fatores são avaliados de modo subjetivo por inspeção visual de esfregaços de sangue periférico e também são expressos quantitativamente através dos seguintes índices:

- *Volume corpuscular médio* (VCM): volume médio de um eritrócito, expresso em fentolitros (mícrons cúbicos).
- *Hemoglobina corpuscular média* (HCM): concentração média de hemoglobina por eritrócito, expressa em picogramas.
- *Concentração de hemoglobina corpuscular média* (CHCM): concentração média de hemoglobina em determinado volume de eritrócitos, expressa em gramas por decilitro.
- *Variação de tamanho dos eritrócitos* (VTE): coeficiente de variação do volume eritrocitário.

Os índices eritrocitários são diretamente medidos ou automaticamente calculados por instrumentos especializados no laboratório clínico. Os mesmos instrumentos também determinam a contagem de reticulócitos, uma medida simples que distingue anemias hemolíticas e arregenerativas. As faixas de referência para adultos são apresentadas na Tabela 11-2. Dependendo do diagnóstico diferencial, outros testes sanguíneos podem ser realizados para avaliar a anemia, incluindo (1) *índices de ferro* (ferro no soro, capacidade de ligação do ferro no soro, saturação da transferrina e concentração de ferritina sérica), que auxiliam na distinção entre as anemias causadas por deficiência de ferro, doença crônica e talassemia; (2) *bilirrubina plasmática não conjugada, haptoglobina e níveis de lactato desidrogenase*, que são anormais em anemias hemolíticas; (3) folato sérico e em eritrócitos e concentração de vitamina B_{12}, que estão reduzidos em anemias megaloblásticas; (4) *eletroforese da hemoglobina*, utilizada na detecção de hemoglobinas anormais; e (5) *teste de Coombs*, que é utilizado para a detecção de anticorpos ou do sistema complemento nos eritrócitos em casos suspeitos de anemia hemolítica autoimune. Por outro lado, quando a anemia ocorre em paralelo com trombocitopenia e/ou granulocitopenia, existe grande possibilidade de associação com aplasia ou infiltração medular; nesses casos, um exame da medula óssea geralmente é recomendado.

Como será discutido adiante, as consequências clínicas da anemia são determinadas pela sua severidade, velocidade com que se instala e mecanismo patogênico subjacente. Se a velocidade com que se instala é baixa, o déficit de transporte de

Tabela 11-2 Faixas de Referências para Eritrócitos no Adulto*

	Unidades	Homens	Mulheres
Hemoglobina (Hb)	g/dL	13,2-16,7	11,9-15,0
Hematócrito (Hct)	%	38-48	35-44
Contagem de eritrócitos	$\times 10^6/\mu L$	4,2-5,6	3,8-5,0
Contagem de reticulócitos	%	0,5-1,5	0,5-1,5
Volume corpuscular médio (VCM)	fL	81-97	81-97
Hb corpuscular média (HCM)	pg	28-34	28-34
Concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM)	g/dL	33-35	33-35
Variação do tamanho dos eritrócitos (VTH)		11,5-14,8	

*As faixas de referência variam entre os laboratórios. As faixas de referência do laboratório que fornece os resultados devem ser sempre utilizadas na interpretação de um resultado laboratorial.

O_2 é parcialmente compensado por adaptações, como aumento do volume plasmático, volume de saída de sangue cardíaco (débito cardíaco), frequência respiratória e níveis de 2,3-bisfosfoglicerato eritrocitário, uma via glicolítica intermediária que aumenta a liberação de O_2 da hemoglobina. Essas alterações atenuam os efeitos da anemia leve a moderada em pessoas saudáveis, porém são menos efetivas naquelas com as funções pulmonares ou cardíacas comprometidas. *Palidez*, *fadiga* e estafa são frequentes em todas as formas de anemia. As anemias causadas pela destruição prematura de eritrócitos (*anemias hemolíticas*) estão associadas a *hiperbilirrubinemia, icterícia e pigmento de cálculos biliares*, fatores relacionados com o aumento da renovação (*turnover*) da hemoglobina. As anemias resultantes de *hematopoese ineficiente* (morte prematura de progenitores eritroides na medula) estão associadas a aumento anormal da absorção de ferro intestinal, o que pode conduzir a excesso de ferro (*hemocromatose secundária*) com consequentes danos aos órgãos endócrinos e ao coração. Se não tratadas, as *anemias congênitas severas* como a β-talassemia maior inevitavelmente resultarão em *retardo do crescimento, anormalidades esqueléticas e caquexia*.

RESUMO

Patologia das Anemias

Causas

- Perda sanguínea (hemorragia)
- Destruição aumentada dos eritrócitos (hemólise)
- Produção reduzida de eritrócitos

Morfologia

- Microcítica (deficiência de ferro, talassemia)
- Macrocítica (deficiência de folato ou vitamina B_{12})
- Normocítica, porém com formas anormais (esferocitose hereditária, anemia falciforme)

Manifestações Clínicas

- *Aguda*: falta de ar, falência de órgãos, choque
- *Crônica*
  - Palidez, fadiga e estafa
  - Com hemólise: icterícia e cálculos biliares
  - Com eritropoese ineficiente: excesso de ferro, falência endócrina e cardíaca
  - Se severa e congênita: retardo do crescimento, deformidades ósseas devidas a hiperplasia medular reativa

ANEMIA POR PERDA SANGUÍNEA: HEMORRAGIA

Quando a perda sanguínea excede 20% do volume sanguíneo, a ameaça imediata é o choque hipovolêmico em vez da anemia. Se o paciente sobrevive, a hemodiluição começa imediatamente e alcança seu efeito máximo em 2-3 dias; somente então a verdadeira extensão da perda de eritrócitos é revelada. *A anemia é normocítica e normocrômica*. A recuperação da anemia por perda sanguínea é acelerada por aumento compensatório no nível de eritropoetina, que estimula a produção de eritrócitos e a reticulocitose dentro de um período de 5-7 dias.

Em situações de perda crônica de sangue, os reservatórios de ferro são gradualmente esgotados. O ferro é essencial para a síntese de hemoglobina e eritropoese, e sua deficiência resulta em anemia crônica de subprodução. A anemia ferropriva pode ocorrer em outros cenários clínicos também; eles serão descritos adiante juntamente com outras anemias causadas pela redução da produção de eritrócitos.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Os eritrócitos normais apresentam vida útil de aproximadamente 120 dias. As anemias causadas pela destruição acelerada dos eritrócitos são denominadas *anemias hemolíticas*. A destruição pode ser resultante tanto de defeitos intrínsecos (intracorpusculares), que são geralmente herdados, como de fatores extrínsecos (extracorpusculares), que são geralmente adquiridos. Exemplos de cada tipo de anemia hemolítica estão listados na Tabela 11-1.

As anemias hemolíticas não complicadas caracterizam-se pelos seguintes aspectos: (1) redução do tempo de sobrevida normal do eritrócito, (2) aumento compensatório da eritropoese e (3) acúmulo de produtos da destruição de eritrócitos (incluindo o ferro) no corpo. Como o ferro recuperado é eficientemente reutilizado, a regeneração dos eritrócitos acontece praticamente no mesmo nível da sua destruição (hemólise). Consequentemente, *anemias hemolíticas estão associadas a hiperplasia eritroide medular e a aumento do número de reticulócitos no sangue periférico*. Em anemias hemolíticas severas, a hematopoese extramedular pode ocorrer no fígado, baço e linfonodos.

A destruição dos eritrócitos pode ocorrer no compartimento vascular (*hemólise intravascular*) ou no compartimento tecidual por macrófagos (*hemólise extravascular*). A hemólise intravascular pode ocorrer quando os eritrócitos são lesados por forças mecânicas (p. ex., turbulência causada por válvula cardíaca deficiente) ou por agentes bioquímicos ou físicos que lesionam a membrana eritrocitária (p. ex., fixação do complemento, exposição a toxinas de clostrídios ou calor). Independentemente da causa, a hemólise intravascular manifesta-se por hemoglobinemia, hemoglobinúria e hemossiderinúria. A conversão dos grupos heme em bilirrubina pode resultar em hiperbilirrubinemia não conjugada e icterícia. A hemólise intravascular generalizada, em alguns casos, pode ocasionar necrose tubular aguda (Capítulo 13). A *haptoglobina*, uma proteína circulante que se liga à hemoglobina livre, é completamente suprimida do plasma, que geralmente apresenta também altos níveis de *lactato desidrogenase* (LDH) como consequência da sua liberação de eritrócitos hemolisados.

A *hemólise extravascular*, a forma mais comum de destruição dos eritrócitos, ocorre primariamente no baço e fígado. Esses órgãos apresentam grande número de macrófagos, as principais células responsáveis pela remoção de eritrócitos lesionados ou marcados imunologicamente da circulação. Como são

necessárias alterações extremas na forma dos eritrócitos para que eles possam circular com êxito através dos sinusoides esplênicos, a redução da deformabilidade dificulta essa passagem e resulta em sequestro no interior dos cordões esplênicos, seguido de fagocitose. A redução da deformabilidade é a principal causa da destruição dos eritrócitos em anemias hemolíticas severas, como será descrito adiante. A hemólise extravascular não está associada à hemoglobinemia e hemoglobinúria, porém geralmente causa icterícia e, em casos de longa duração, resulta na formação de cálculos biliares ricos em bilirrubina (cálculos pigmentados). Como parte da hemoglobina invariavelmente escapa dos macrófagos, os níveis plasmáticos de *haptoglobina* encontram-se reduzidos, e os níveis de LDH, elevados. Na maioria das formas de hemólise extravascular crônica, verifica-se hiperplasia reativa de fagócitos mononucleares que resulta em esplenomegalia.

Agora serão discutidas algumas das formas mais comuns de anemias hemolíticas.

Esferocitose Hereditária

Esse distúrbio hereditário caracteriza-se por defeitos intrínsecos da membrana eritrocitária, tornando os eritrócitos esféricos (eferócitos), células não deformáveis altamente vulneráveis à sequestração e destruição no baço. A esferocitose hereditária é geralmente transmitida de forma autossômica dominante; uma forma mais severa da doença, autossômica recessiva, afeta uma pequena minoria dos pacientes.

PATOGENIA

A esferocitose hereditária é causada por **anormalidades no esqueleto da membrana**, uma rede de proteínas que proporciona suporte à bicamada lipídica do eritrócito (Fig. 11-1). A espectrina, a principal proteína do citoesqueleto da membrana, consiste em um heterodímero longo e flexível que se entrelaça em uma extremidade e na outra se liga a filamentos curtos de actina. Esses contatos criam uma malha bidimensional conectada à membrana sobrejacente através da ligação da anquirina e da banda 4.2 a uma proteína intrínseca da membrana denominada banda 3, e também através da ligação da banda 4.1 à gicoforina.

As mutações na esferocitose hereditária envolvem frequentemente a anquirina, a banda 3 e a espectrina, porém mutações em outros componentes do citoesqueleto também já foram descritas. **Uma característica compartilhada entre as mutações patogênicas consiste no enfraquecimento das interações "verticais" entre o citoesqueleto da membrana e as proteínas membranares intrínsecas.** Esse defeito de algum modo desestabiliza a bicamada lipídica dos eritrócitos, que lançam vesículas membranares na circulação à medida que envelhecem. Uma pequena parte do citoplasma é perdida nesse processo e, como resultado, a relação área superficial/volume é reduzida progressivamente ao longo do tempo até as células se tornarem esféricas (Fig. 11-1).

O baço apresenta um papel importante na destruição dos esferócitos. Os eritrócitos podem sofrer deformações em graus extremos para passar pelos cordões esplênicos. A forma discoide dos eritrócitos normais permite uma latitude considerável para alterações de formato. Em oposição, os esferócitos apresentam deformabilidade limitada e são sequestrados nos cordões esplênicos, onde são destruídos pelos abundantes macrófagos residentes. **O papel crítico do baço é ilustrado no efeito benéfico da esplenectomia; apesar da persistência dos defeitos eritrocitários e dos esferócitos, a anemia é corrigida.**

MORFOLOGIA

Observados nos esfregaços, **os esferócitos são células vermelho-escuras que carecem de palidez central** (Fig. 11-2). A destruição excessiva dos eritrócitos e a anemia resultante causam hiperplasia compensatória dos progenitores eritroides na medula e aumento na produção de eritrócitos, evidenciada pela reticulocitose. A **esplenomegalia** é mais comum e proeminente na esferocitose hereditária do que em qualquer outra forma de anemia hemolítica. O peso do baço usualmente varia de 500-1.000 g. Seu aumento resulta da acentuada congestão dos cordões esplênicos e do aumento do número de macrófagos teciduais. Observam-se eritrócitos fagocitados dentro dos macrófagos que revestem os sinusoides e, em particular, dentro dos cordões esplênicos. Em casos de longa duração, verifica-se proeminente hemossiderose sistêmica. As outras características gerais das anemias hemolíticas também estão presentes, incluindo a **colelitíase**, que ocorre em 40-50% dos pacientes com esferocitose hereditária.

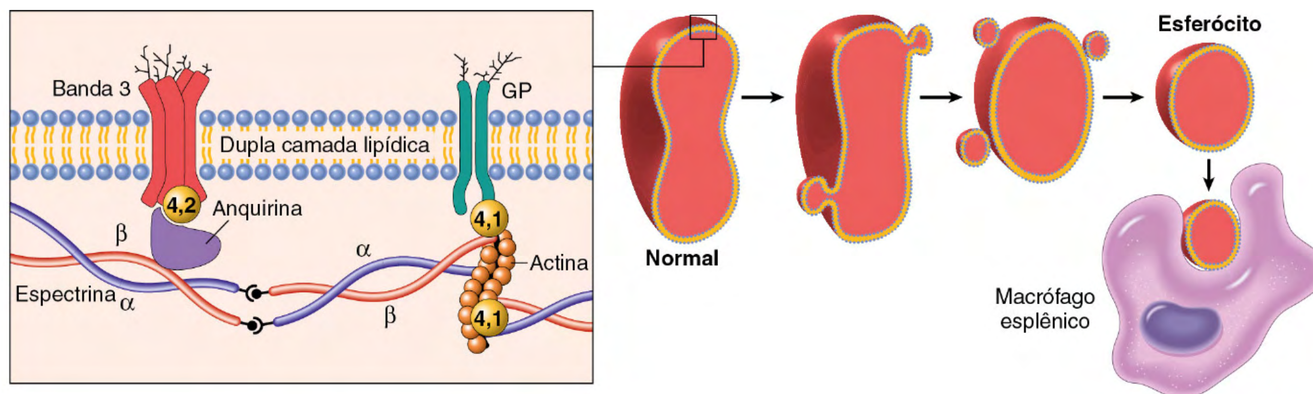


Figura 11-1 Patogenia da esferocitose hereditária. **Painel esquerdo,** Organização normal das principais proteínas do esqueleto da membrana dos eritrócitos. Mutações na α-espectrina, β-espectrina, anquirina, banda 4.2 e banda 3 que enfraquecem a associação do esqueleto à membrana plasmática sobrejacente causam a liberação de vesículas membranares dos eritrócitos, que por sua vez se transformam em esferócitos (*painel direito*). Os esferócitos não deformáveis são sequestrados nos cordões esplênicos e fagocitados por macrófagos. GP, glicoforina.

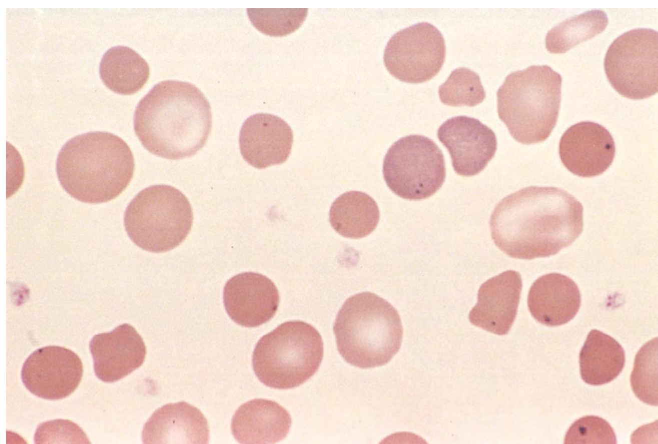


Figura 11-2 Esferocitose hereditária — esfregaço de sangue periférico. Observe anisocitose e vários esferócitos hipercrômicos. Corpos de Howell-Jolly (pequenos fragmentos nucleares) também se encontram presentes nos eritrócitos desse paciente asplênico.

(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

Características Clínicas

Os aspectos clínicos característicos consistem em *anemia*, *esplenomegalia e icterícia*. A gravidade da doença varia acentuadamente, de subclínica a profunda, sendo geralmente de grau moderado. Devido a sua forma esférica, os eritrócitos na esferocitose hereditária apresentam *acentuada fragilidade osmótica* quando em soluções salinas hipotônicas, uma característica que auxilia na determinação do diagnóstico.

A evolução clínica geralmente estável pode ser pontuada por *crises aplásticas*. As crises mais severas são desencadeadas por infecção e destruição dos eritroblastos pelo parvovírus B19 na medula óssea. Devido à vida útil reduzida dos eritrócitos na esferocitose hereditária, a falta de produção dos eritrócitos mesmo por poucos dias resulta em piora do quadro anêmico. Esses episódios são autolimitados, porém alguns pacientes necessitam de transfusões sanguíneas de suporte durante o período de aplasia eritrocitária.

Não há tratamento específico para a esferocitose hereditária. A *esplenectomia* fornece alívio para os pacientes sintomáticos através da remoção do principal local de destruição dos eritrócitos. Os benefícios da esplenectomia devem ser ponderados contra os riscos de maior suscetibilidade a infecções, particularmente em crianças. A esplenectomia parcial vem ganhando força, pois essa abordagem pode resultar em melhora hematológica e ao mesmo tempo manter a proteção contra a sepse.

Anemia Falciforme

As hemoglobinopatias consistem em um grupo de distúrbios hereditários causados por mutações herdadas que originam anormalidades estruturais na hemoglobina. A anemia falciforme, o protótipo das hemoglobinopatias (e a mais prevalente), decorre de uma mutação no gene da β-globina, que origina a hemoglobina falciforme (HbS). Outras hemoglobinopatias são raras e fora do foco desta discussão.

As hemoglobinas normais são tetrâmeros compostos de dois pares de cadeias semelhantes. O eritrócito normal do adulto contém, em média, 96% de HbA ($\alpha 2\beta 2$), 3% de HbA2 ($\alpha 2\delta 2$) e 1% de Hb fetal (HbF, $\alpha 2\gamma 2$). *A HbS é produzida pela substituição do ácido glutâmico por valina na sexta posição de resíduos de aminoácidos da β-globina.* Em homozigotos, todas as HbA são substituídas pela HbS, enquanto em heterozigotos somente cerca da metade é substituída.

Incidência

A anemia falciforme é a anemia hemolítica familiar mais comum no mundo. Nas regiões da África onde a malária é endêmica, a frequência do gene se aproxima de 30% como resultado do pequeno porém significante efeito protetor da HbS contra a malária causada pelo *Plasmodium falciparum*. Nos Estados Unidos, aproximadamente 8% dos negros são heterozigotos para HbS, e cerca de um em 600 negros apresenta anemia falciforme.

PATOGENIA

No processo de desoxigenação, as moléculas de HbS formam polímeros longos através de contatos intermoleculares que envolvem o resíduo de valina anormal na posição 6. Esses polímeros distorcem o eritrócito, que adquirem forma alongada crescente ou falciforme (Fig. 11-3). O afoiçamento dos eritrócitos é inicialmente um fenômeno reversível após a reoxigenação. Entretanto, a distorção da membrana produzida após repetidos episódios de afoiçamento leva a um influxo de cálcio, que causa a perda de potássio e água, como também danos ao esqueleto da membrana. Ao longo do tempo, esses danos cumulativos criam **células afoiçadas irreversíveis**, que são rapidamente hemolisadas.

Diversas variáveis afetam o afoiçamento dos eritrócitos *in vivo*. Os três fatores mais importantes são:

- **Presença de outras hemoglobinas além da HbS.** Nos heterozigotos, cerca de 40% da Hb consistem em HbS, sendo o restante constituído por HbA, que interage apenas fracamente com a HbS desoxigenada. Como a presença de HbA retarda muito a polimerização da HbS, os eritrócitos de heterozigotos apresentam pequena tendência ao afoiçamento *in vivo*. Esses indivíduos são considerados **portadores do caráter falciforme**. A HbC, outra β-globina mutante, apresenta um resíduo de lisina em vez do resíduo normal de ácido glutâmico na posição 6. Aproximadamente 2,3% dos negros americanos são portadores heterozigotos da HbC, resultando na probabilidade de que um em 1.250 recém-nascidos será duplo heterozigoto para HbC e HbS. A HbC tem maior tendência a agregar-se com a HbS do que com a HbA; por conseguinte, os indivíduos duplos heterozigotos HbS/HbC apresentam um distúrbio sintomático falciforme denominado **doença HbSC**. A HbF interage fracamente com a HbS, portanto recém-nascidos com anemia falciforme não manifestam a doença até o nível de HbF aproximar-se dos níveis do adulto, geralmente aos 5-6 meses de idade.
- **Concentração intracelular de HbS.** A polimerização da HbS desoxigenada é significativamente afetada pela concentração. Desse modo, a desidratação dos eritrócitos, a qual aumenta a concentração de Hb, facilita o afoiçamento. Por outro lado, a coexistência da α-talassemia (descrita adiante), que reduz a concentração da Hb, reduz consequentemente o afoiçamento. A baixa concentração relativa de HbS contribui também para a ausência de afoiçamento nos heterozigotos portadores do caráter falciforme.
- **Tempo de circulação dos eritrócitos através da microvasculatura.** O tempo normal necessário para o trânsito dos eritrócitos através dos capilares é muito pequeno para polimerização significativa da HbS desoxigenada. Por isso, o afoiçamento nos leitos microvasculares é confinado às áreas do corpo nas quais o fluxo sanguíneo é lento. Essa é a situação normal no baço e na medula óssea, dois tecidos afetados primariamente pela anemia falciforme. O

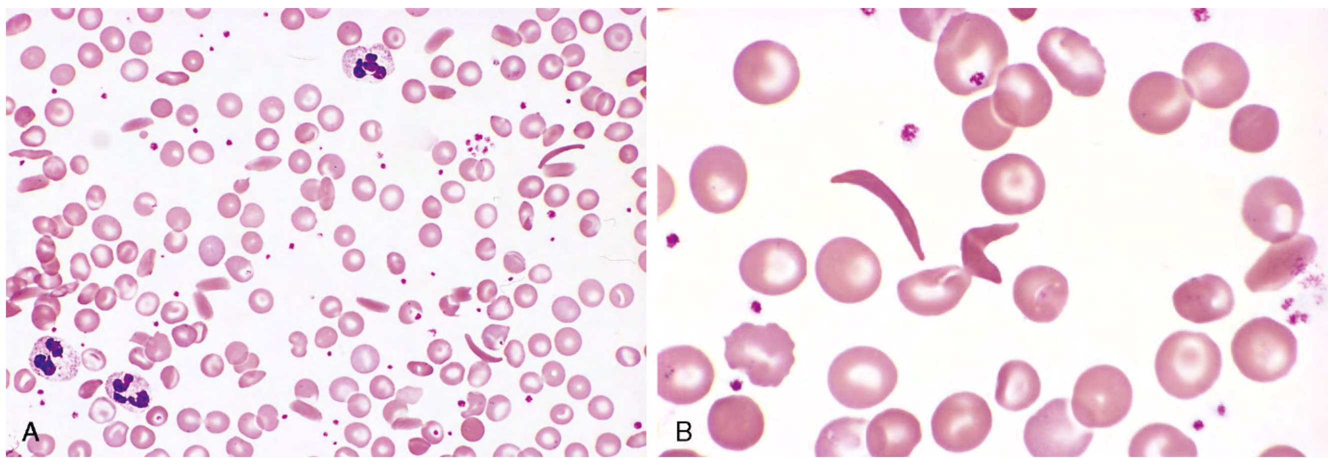


Figura 11-3 Anemia falciforme — esfregaço de sangue periférico. **A,** Em pequeno aumento, eritrócitos falciformes, anisocitose, poiquilocitose e células-alvo. **B,** Em grande aumento, observa-se uma célula irreversivelmente afoiçada no centro.
(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

afoiçamento pode também ser desencadeado em outros leitos microvasculares por fatores adquiridos que retardam a passagem dos eritrócitos. Como descrito previamente, a inflamação diminui o fluxo sanguíneo através do aumento da adesão de leucócitos e eritrócitos ao endotélio e pela indução da exsudação de fluido através de vasos lesados. Em adição, eritrócidos afoiçados apresentam maior tendência de adesão às células endoteliais do que os eritrócitos normais, aparentemente devido aos repetidos episódios de afoiçamento que causam danos membranares que as tornam mais aderentes. Esses fatores favorecem o prolongamento do tempo de trânsito dos eritrócitos afoiçados, aumentando a probabilidade de afoiçamento clinicamente significante.

Duas consequências principais surgem do afoiçamento dos eritrócitos (Fig. 11-4). Primeiramente, os danos nas membranas dos eritrócitos e a desidratação causada por episódios repetidos de afoiçamento produzem **anemia crônica hemolítica**. O tempo de vida médio dos eritrócitos na anemia falciforme é somente de 20 dias (um sexto do normal). Em segundo lugar, o afoiçamento dos eritrócitos produz **oclusões microvasculares** generalizadas, que resultam em dano tecidual isquêmico e crises de dor. A oclusão vascular não se correlaciona com o número de células irreversivelmente afoiçadas e, portanto, acredita-se que outros fatores como infecção, inflamação, desidratação e acidose aumentam o afoiçamento das células reversivelmente afoiçadas.

MORFOLOGIA

As alterações anatômicas da anemia falciforme baseiam-se nas seguintes características: (1) anemia hemolítica crônica severa, (2) aumento da degradação do grupo heme em bilirrubina e (3) oclusões microvasculares, que provocam isquemia tecidual e infarto. Nos esfregaços de sangue periférico, observam-se células alongadas, fusiformes ou em forma de barco irreversivelmente afoiçadas (Fig. 11-3). Tanto a anemia quanto a estase vascular conduzem a alterações induzidas por hipóxia nos ácidos graxos do coração, pulmão e túbulos renais. Verifica-se hiperplasia compensatória dos progenitores eritroides na medula. A proliferação celular na medula geralmente causa reabsorção óssea e neoformação óssea secundária, resultando em maçãs do rosto proeminentes e alterações no crânio semelhantes a "cabelo escovinha" nas radiografias. Hematopoese extramedular pode surgir no fígado e baço.

Nas crianças verifica-se **esplenomegalia** moderada (o peso do baço atinge até 500 g) devido à congestão da polpa vermelha causada pelo aprisionamento das células afoiçadas. Entretanto, a eritroestase esplênica crônica resulta em dano hipóxico progressivo e infartos, que ao longo do tempo reduzem o baço a um inútil vestígio de tecido fibroso. Esse processo, denominado **autoesplenectomia**, completa-se na idade adulta.

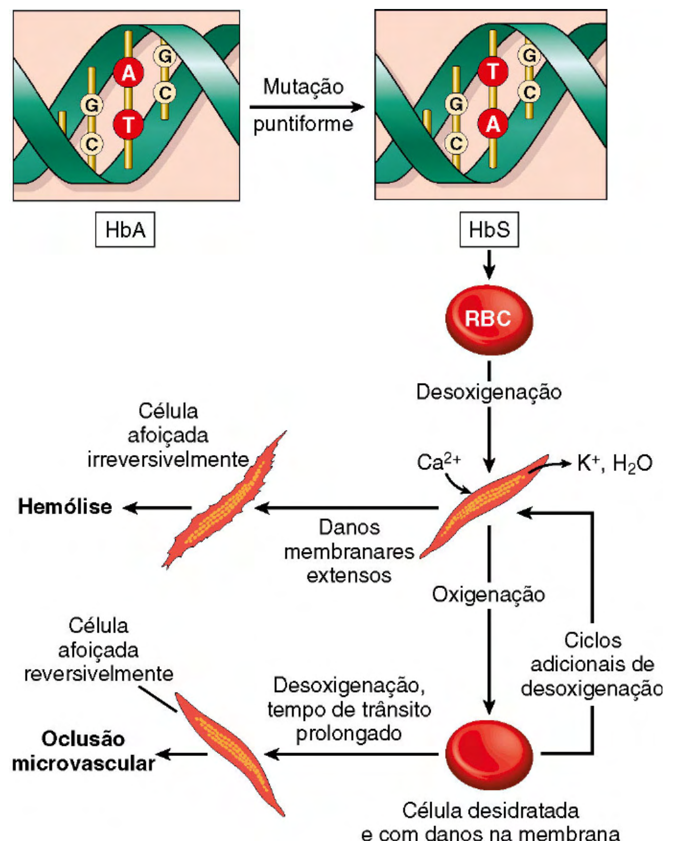


Figura 11-4 Fisiopatologia da anemia falciforme.

Congestão vascular, trombose e infarto podem afetar qualquer órgão, incluindo ossos, fígado, rim, retina, cérebro, pulmão e pele. A medula óssea é particularmente suscetível a isquemia devido ao lento fluxo sanguíneo e à alta taxa metabólica. O priapismo, outro problema frequente, pode causar fibrose do pênis e disfunção erétil. Em relação às outras anemias hemolíticas, **hemossiderose** e **cálculos biliares** são comuns.

Evolução Clínica

Indivíduos homozigotos com anemia falciforme geralmente são assintomáticos até os seis meses de idade, quando há a substituição completa da HbF por HbS. A anemia varia de moderada a severa; a maioria dos pacientes apresenta hematócrito de 18-30% (faixa normal de 36-48%). A hemólise crônica está associada à hiperbilirrubinemia e reticulocitose compensatória. A partir do seu início, a doença segue um curso ininterrupto pontuado por crises repentinas. As mais sérias dentre as crises são as do tipo *vaso-oclusivas*, ou *crises de dor*. Vários locais podem ser afetados por esses episódios de vaso-oclusão, entretanto o mais comum é a medula óssea, onde geralmente evolui para infarto.

Uma complicação muito temida é a *síndrome torácica aguda*, que pode ser desencadeada por infecções pulmonares ou êmbolos gordurosos da medula infartada. O fluxo sanguíneo no pulmão inflamado e isquêmico torna-se lento e "similar ao do baço", conduzindo a um afoiçamento dos eritrócitos no interior dos leitos pulmonares hipóxicos. Consequentemente, há exacerbação da disfunção pulmonar subjacente, criando um círculo vicioso de piora do quadro de hipóxia pulmonar e sistêmica, afoiçamento e vaso-oclusão. Outra grave complicação inclui o *acidente vascular encefálico* (AVC), que algumas vezes ocorre durante o estabelecimento da síndrome torácica aguda. Apesar de qualquer órgão poder ser afetado pela injúria isquêmica, *a síndrome torácica aguda e o AVC são as duas principais causas de morte relacionada com a isquemia*.

Um segundo evento agudo, a *crise aplástica*, é causado pela redução súbita na produção dos eritrócitos. Do mesmo modo que na esferocitose hereditária, essa crise é geralmente ocasionada pela infecção dos eritroblastos pelo parvovírus B19 e, enquanto severa, é de caráter autolimitante.

Além dessas crises, pacientes com anemia falciforme são suscetíveis a *infecções*. Tanto adultos quanto crianças com anemia falciforme são funcionalmente asplênicos, tornando-os suscetíveis a infecções causadas por bactérias encapsuladas, como os pneumococos. A base para o desenvolvimento do "hipoesplenismo" nos adultos é o autoinfarto. Na fase inicial de aumento do baço na infância, a congestão causada por eritócitos afoiçados que foram aprisionados aparentemente interfere no sequestro e morte das bactérias; assim sendo, mesmo crianças com baço aumentado apresentam risco de desenvolvimento de septicemia fatal. Pacientes com anemia falciforme também apresentam predisposição para osteomielite causada por *Salmonella*, possivelmente, em parte, ligada a defeitos adquiridos da função do sistema complemento, ainda pobremente elucidados.

Em indivíduos homozigóticos com anemia falciforme, observam-se eritrócitos irreversivelmente afoiçados em esfregaços de sangue periférico rotineiros. Em indivíduos portadores do caráter falciforme, o afoiçamento pode ser induzido *in vitro* através da exposição das células a marcante hipóxia. O diagnóstico é confirmado através da demonstração da presença da HbS por eletroforese. Já o diagnóstico pré-natal da anemia falciforme pode ser efetuado através da análise do DNA fetal obtido por amniocentese ou biópsia das vilosidades coriônicas.

A evolução clínica é altamente variável. Como resultado dos avanços na terapia de suporte, o número de pacientes sobreviventes na vida adulta e que têm descendentes vem aumentando. O tratamento profilático com penicilina é de particular importância na prevenção de infecções pneumocócicas. Aproximadamente 50% dos pacientes sobrevivem além da quinta década. Em oposição, o caráter falciforme raramente causa sintomas, ocorrendo somente em casos de condições extremas, como após esforço vigoroso em altitudes elevadas.

Um dos pilares da terapia é a hidroxiureia, um inibidor suave da síntese de DNA. A hidroxiureia reduz as crises dolorosas e diminui a anemia através de vários efeitos benéficos intra e extracorpusculares, incluindo (1) aumento nos níveis de eritrócitos HbF; (2) efeito anti-inflamatório devido à inibição da produção de leucócitos; (3) aumento no tamanho dos eritrócitos, que diminui a concentração de hemoglobina corpuscular média; e (4) metabolismo de NO, um potente vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária. Obtiveram-se também resultados encorajadores com transplante de medula óssea alogênico, que apresenta potencial de ser curativo.

Talassemia

As talassemias são distúrbios hereditários causados por mutações que reduzem a síntese das cadeias α ou β-globina. Como resultado, observa-se deficiência de Hb e alterações adicionais dos eritrócitos devido ao excesso relativo da cadeia de globina não afetada. As mutações que originam a talassemia são particularmente comuns entre populações no Mediterrâneo e em regiões africanas e asiáticas, onde a malária é endêmica. Do mesmo modo que a HbS, existe a hipótese de que mutações na globina associadas à talassemia tenham papel protetor contra a malária causada por *P. falciparum*.

PATOGENIA

Uma variedade de mutações de α e β-globina encontra-se na base do desenvolvimento das talassemias, que são condições autossômicas codominantes. Como descrito previamente, a hemoglobina do adulto, ou HbA, consiste em um tetrâmetro composto de duas cadeias α e duas cadeias β. As cadeias α são codificadas por dois genes da α-globina situados no cromossomo 11, enquanto as cadeias β são codificadas por um único gene da β-globina localizado no cromossomo 16. As características clínicas variam muito, dependendo da combinação específica dos alelos mutados herdados pelo paciente (Tabela 11-3), como descrito em seguida.

β-Talassemia

As mutações associadas à β-talassemia podem ser classificadas em duas categorias: (1) β^0, associada à ausência total de cadeias de β-globina; e (2) β^+, caracterizada por síntese reduzida (porém detectável) de β-globina. A determinação da sequência dos genes da β-globina revelou mais de 100 mutações diferentes responsáveis pela β-talassemia, sendo que a maioria resulta de mutações puntiformes (alteração de uma única base). Indivíduos que herdam um alelo anormal apresentam **β-talassemia menor** (também denominada **caráter β-talassêmico**), que é assintomática ou levemente sintomática. A maioria das pessoas que herdam alelos β^0 e β^+ apresenta **β-talassemia maior**; ocasionalmente, indivíduos que herdam dois alelos β^+ apresentam uma forma mais branda da doença denominada **β-talassemia intermediária**. Em oposição às α-talassemias (descritas adiante), **as deleções de genes são incomuns na β-talassemia** (Tabela 11-3).

Tabela 11-3 Classificação Clínica e Genética das Talassemias

Síndrome Clínica	Genótipo	Características Clínicas	Genética Molecular
β-Talassemias			
β-talassemia maior	β-talassemia homozigota (β^0/β^0, β^+/β^+, β^0/β^+)	Anemia severa; requer transfusões sanguíneas regulares	Principalmente mutações puntiformes que induzem defeitos na transcrição, processamento ou tradução do mRNA da β-globina
β-talassemia intermediária	Variável (β^0/β^+, β^+/β^+, β^0/β, β^+, β)	Anemia severa, porém não exige transfusões sanguíneas regulares	
β-talassemia menor	β-talassemia heterozigota (β^0/β, β^+/β)	Assintomática com anemia leve ou ausente; ocorrência de anormalidades eritrocitárias	
α-Talassemias			
Portador silencioso	−/α, α/α	Assintomática; ausência de anormalidade eritrocitária	Principalmente deleções de genes
Caráter α-talassêmico	−/−, α/α (asiáticos) −/α, −/α (negros africanos, asiáticos)	Assintomática, semelhante à β-talassemia menor	
Doença da HbH	−/−, −/α	Severa, assemelha-se à β-talassemia intermediária	
Hidropisia fetal	−/−, −/−	Letal *in utero* quando na ausência de transfusões	

HgH, hemoglobina H; mRNA, ácido ribonucleico mensageiro.

As mutações responsáveis pela β-talassemia interferem na síntese da β-globina de vários modos diferentes (Fig. 11-5):

- **Mutações que conduzem a aberrações na emenda (*splicing*) constituem a causa mais comum da β-talassemia.** Algumas dessas mutações alteram as junções de emendas normais; como resultado, não será formado RNAm maduro e não há produção de β-globina, criando β^0. Outras mutações resultam em novos locais sensíveis à ação de enzimas de emenda em locais anormais — por exemplo, no interior de um íntron. Como os locais de emenda normais permanecem inalterados, ocorre *splicing* tanto normal quanto anormal, dando origem a alguns RNAm normais da β-globina. Esses alelos são denominados β^+.
- Algumas mutações ocorrem dentro da região promotora da β-globina e reduzem a taxa de transcrição do gene da β-globina. Como ocorre alguma síntese de β-globina normal, são denominados alelos β^+.
- Outras mutações envolvem as regiões codificadoras do gene da β-globina, geralmente com severas consequências. Por exemplo, algumas alterações puntiformes de nucleotídeos criam códons de terminação ("*stop*") que interrompem a tradução do RNAm da β-globina impedindo completamente a sua síntese.

Dois mecanismos contribuem para o desenvolvimento da anemia na β-talassemia. A síntese reduzida da β-globina resulta em formação anormal de HbA e na produção de eritrócitos com quantidade de hemoglobina menor, produzindo células pálidas (**hipocrômicas**) e de tamanho pequeno (**microcíticas**). Ainda mais importante é o **desequilíbrio entre a síntese das cadeias α e β**; a criação de um excesso de cadeias α sem cadeias β complementares conduz à formação de agregados de cadeias α e posteriormente precipitados insolúveis, os quais se ligam e danificam gravemente as membranas, tanto dos eritrócitos quanto dos precursores eritrocitários. Grande parte dos precursores eritrocitários morre por apoptose (Fig. 11-6), fenômeno denominado **eritropoese ineficaz**; os poucos eritrócitos restantes produzidos apresentam vida útil reduzida devido à **hemólise extravascular**. A hematopoese ineficaz apresenta outro efeito desastroso: está associada a aumento inapropriado na absorção de ferro da dieta, conduzindo a uma inevitável **sobrecarga de ferro** quando não são realizadas intervenções médicas. A absorção aumentada de ferro é causada por níveis inapropriadamente baixos de hepcidina, que é um regulador negativo da absorção de ferro (descrito adiante).

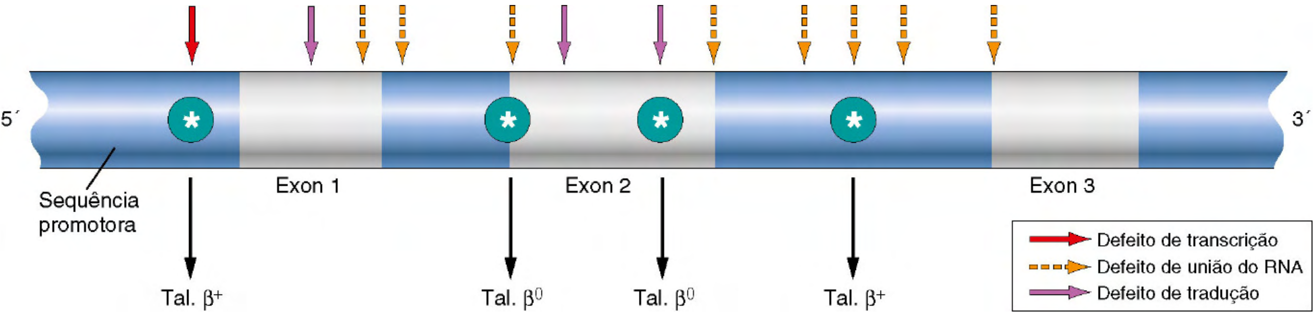


Figura 11-5 Distribuição das mutações do gene da β-globina associadas à β-talassemia. *As setas* indicam locais já identificados nos quais mutações puntiformes causam talassemia β^+ ou β^0.

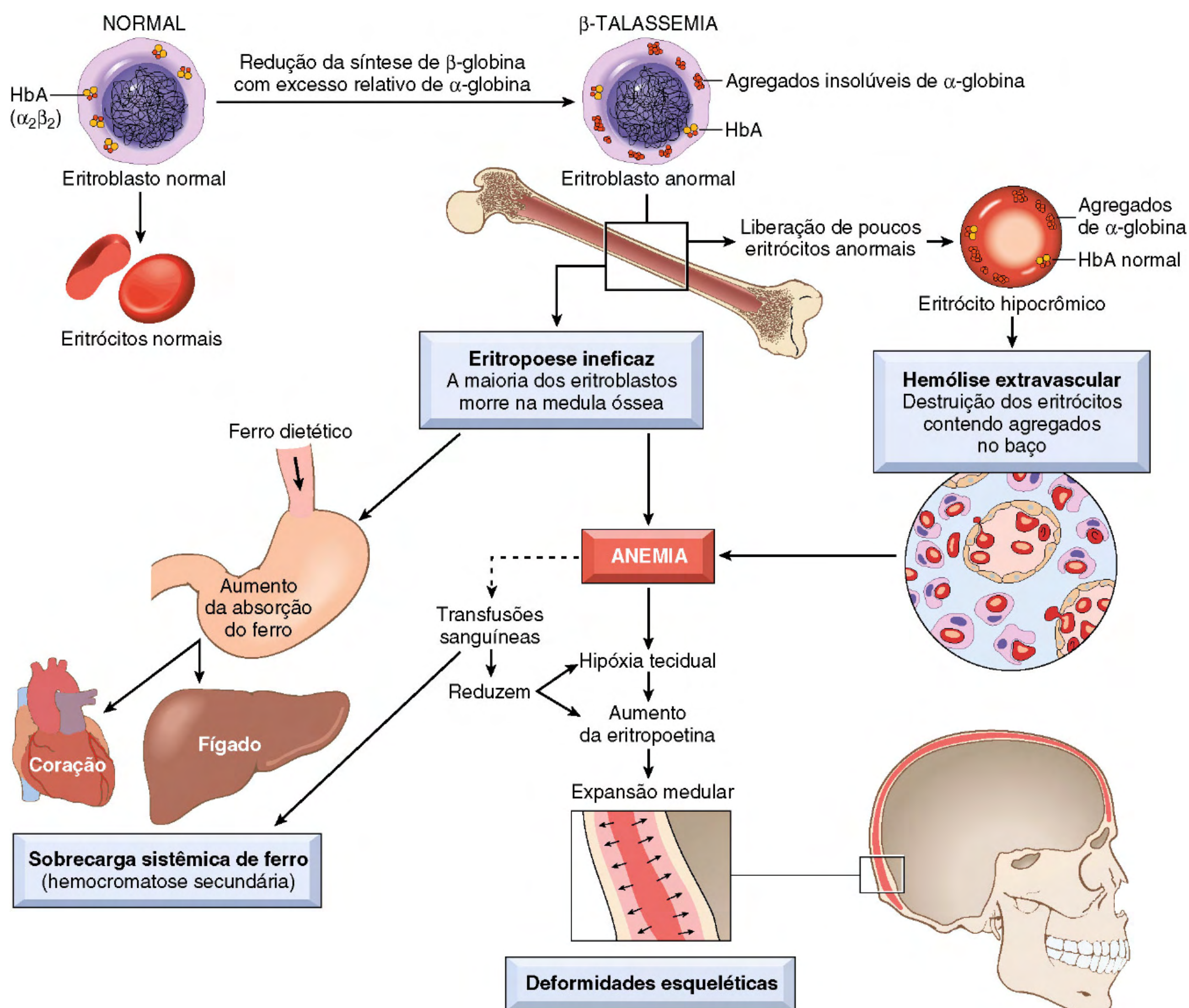


Figura 11-6 Patogenia da β-talassemia maior. Observe que os agregados da α-globina em excesso não são visíveis em esfregaços sanguíneos de rotina. As transfusões sanguíneas são uma "faca de dois gumes", reduzindo a anemia e suas esperadas complicações, porém contribuem para a sobrecarga de ferro sistêmica.

α-Talassemia

Ao contrário da β-talassemia, **a α-talassemia é causada principalmente por deleções envolvendo um ou mais genes da α-globina**. A severidade da doença é proporcional ao número de genes ausentes da α-globina (Tabela 11-3). Por exemplo, a perda de um único gene da α-globina resulta em estado de portador silencioso, enquanto a deleção de todos os quatro genes da α-globina é letal *in utero*, visto que os eritrócitos virtualmente não apresentam nenhuma capacidade de transporte de oxigênio. A perda de três genes da α-globina origina um excesso relativo de β-globina ou cadeias de γ-globina (precocemente na vida). O excesso de cadeias de β e γ-globinas forma tetrâmeros relativamente estáveis β4 e γ4 conhecidos como HbH e Hb Bart, respectivamente, o que causa menos danos à membrana do que as cadeias livres de α-globina encontradas na β-talassemia; como resultado, a eritropoese ineficaz é menos pronunciada na α-talassemia. Infelizmente, tanto a HbH quanto a Hb Bart apresentam alta afinidade anormal pelo oxigênio, o que as torna ineficazes no fornecimento de oxigênio aos tecidos.

MORFOLOGIA

Uma gama de características patológicas é observada, dependendo da lesão molecular específica subjacente. Em um extremo encontra-se a β-talassemia menor e o caráter (traço) α-talassêmico, nos quais as anormalidades estão confinadas ao sangue periférico. Nos esfregaços, os eritrócitos são pequenos (microcíticos) e pálidos (hipocrômicos), porém de forma regular. Geralmente caracterizados como **células em alvo**, apresentam razão área superficial/volume aumentada, o que permite acúmulo do citoplasma em uma "poça" central vermelho-escura. Em outro extremo, na β-talassemia maior, esfregaços de sangue periférico apresentam marcante **microcitose**, **hipocromia**, **poiquilocitose** (variação na forma celular) e **anisocitose** (variação no tamanho celular). Células vermelhas nucleadas (normoblastos) são também encontradas, o que reflete o direcionamento eritropoético subjacente. A β -talassemia intermediária e a doença da HbH estão associadas a achados em esfregaços de sangue periférico que se encontram entre esses dois extremos.

As alterações anatômicas na β-talassemia maior são similares às observadas em outras anemias hemolíticas, porém profundas em grau. A eritropoese ineficaz e a hemólise originam uma hiperplasia marcante dos progenitores eritrocitários, com desvio em direção às formas primitivas. A medula eritropoética expandida pode preencher completamente o espaço intramedular do esqueleto, invadir o córtex ósseo, prejudicar o crescimento ósseo e produzir **deformidades esqueléticas**. A hematopoese extramedular e a hiperplasia de fagócitos mononucleares resultam em **esplenomegalia** proeminente, hepatomegalia e linfadenopatia. Os precursores eritropoéticos ineficazes consumem os nutrientes e produzem retardo no crescimento e certo grau de **caquexia** similar àquela de pacientes com câncer. Caso medidas não sejam tomadas para a prevenção da sobrecarga de ferro, observa-se ao longo dos anos o desenvolvimento de severa **hemossiderose** (Fig. 11-6). A doença da HbH e a β-talassemia intermediária também estão associadas a esplenomegalia, hiperplasia eritrocitária e retardo do crescimento relacionado com a anemia, contudo essas condições são menos graves do que na β-talassemia maior.

Evolução Clínica

A *β-talassemia menor e o caráter α-talassêmico* (causados pela deleção de dois genes da α-globina) geralmente se apresentam de forma assintomática. Normalmente verifica-se anemia hipocrômica branda; na maioria dos casos, os pacientes apresentam expectativa de vida normal. A anemia por deficiência de ferro está associada a uma aparência eritrocitária similiar e deve ser excluída por exames laboratoriais adequados (descritos adiante).

A β-talassemia maior se manifesta no período pós-natal à medida que a síntese da HbF diminui. As crianças afetadas sofrem de retardo do crescimento que começa na infância. O tratamento inclui *repetidas transfusões sanguíneas*, que melhoram o quadro anêmico e reduzem as deformidades do esqueleto associadas à excessiva eritropoese. Se o tratamento consistir somente em transfusões, a sobrevivência até a segunda ou terceira década de vida é possível, porém a sobrecarga sistêmica de ferro se desenvolve gradualmente devido à captação inadequada do ferro a partir do intestino e também por causa da carga de ferro dos eritrócitos transfundidos. A menos que os pacientes sejam tratados de modo agressivo com quelantes de ferro, uma disfunção cardíaca devida a *hemocromatose secundária* inevitavelmente se desenvolve e é geralmente fatal na segunda ou terceira década de vida. Quando possível, o transplante de medula óssea em idade precoce é o tratamento de escolha. A doença da HbH (causada pela deleção de três genes da α-globina) e a β-talassemia intermediária não são tão severas quanto a β-talassemia maior, visto que o desequilíbrio entre as sínteses das cadeias de α e β-globina não é tão grande e a hematopoese é mais efetiva. A anemia é de severidade moderada, e os pacientes usualmente não necessitam de transfusões. Assim sendo, a sobrecarga de ferro que é tão comum na β-talassemia maior é raramente observada.

A suspeita de diagnóstico de β-talassemia maior pode ser fortemente embasada por aspectos clínicos. A *eletroforese da Hb* demonstra redução profunda ou ausência da HbA e nível aumentado da HbF. O nível da HbA2 pode se encontrar normal ou aumentado. Verificam-se alterações similares, porém menos marcantes nos pacientes afetados pela β-talassemia intermediária. O *diagnóstico pré-natal* de β-talassemia é um desafio devido à variedade de mutações causais, contudo esse diagnóstico pode ser efetuado em centros especializados através da análise de DNA. De fato, a talassemia foi a primeira doença diagnosticada através de exames de DNA, abrindo o caminho para o campo do diagnóstico molecular. O diagnóstico da β-talassemia menor é realizado através da efetroforese da Hb, que tipicamente revela nível reduzido da HbA (α2β2) e aumento no nível da HbA2 (α2δ2). A doença da HbH pode ser diagnosticada pela detecção de tetrâmeros de β4 através da eletroforese.

Deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase

Os eritrócitos são constantemente expostos a oxidantes endógenos e exógenos, que são geralmente inativados pela glutationa reduzida (GSH). Anormalidades afetando as enzimas responsáveis pela síntese do GSH tornam os eritrócitos vulneráveis a injúria oxidativa e conduzem ao desenvolvimento de anemias hemolíticas. De longe, a mais comum das alterações enzimáticas é a causada pela deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenose (G6PD). O gene da G6PD localiza-se no cromossomo X. Mais de 400 variantes da G6PD foram identificadas, contudo somente algumas estão associadas à doença. Uma das mais importantes é a variante G6PD A^-, encontrada em aproximadamente 10% dos homens negros nos Estados Unidos. A G6PD A^- apresenta atividade enzimática normal, porém meia-vida reduzida. Como os eritrócitos não sintetizam proteínas, eritrócitos G6PD A^- mais velhos tornam-se progressivamente deficientes em atividade enzimática e também na forma reduzida da glutationa. Isso, por sua vez, torna os eritrócitos envelhecidos mais sensíveis ao estresse oxidativo.

PATOGENIA

A deficiência da G6PD não causa sintomas até o paciente ser exposto a um fator ambiental (comumente agentes infecciosos ou drogas) que produza oxidantes. As drogas implicadas incluem os antimaláricos (p. ex., primaquina), sulfonamidas, nitrofurantoína, fenacetina, aspirina (em grandes doses) e derivados da vitamina K. Mais comumente, episódios de hemólise são desencadeados por **infecções,** que induzem os fagócitos a produzir oxidantes como parte normal da resposta do hospedeiro. Esses oxidantes, como o peróxido de hidrogênio, são normalmente removidos pela GSH, que é convertida a glutationa oxidada no processo. Como a regeneração da GSH é prejudicada nas células deficientes em G6PD, oxidantes encontram-se livres para “atacar” outros componentes dos eritrócitos incluindo as cadeias da globina, que apresentam grupos sulfidrila susceptíveis à oxidação. A hemoglobina oxidada e desnaturada forma precipitados, caracterizados como inclusões intracelulares denominadas **corpúsculos de Heinz,** que podem lesar a membrana o suficiente para causar hemólise intravascular. Outros eritrócitos menos lesados perdem sua deformabilidade e sofrem mais danos quando os macrófagos esplênicos tentam remover os corpúsculos de Heinz, originando as chamadas **células mordidas** (Fig. 11-7). Tais células são aprisionadas até a recirculação para o baço e são destruídas por fagócitos (hemólise extravascular).

Características Clínicas

A hemólise induzida por drogas é aguda e de severidade variável. Tipicamente, os pacientes desenvolvem hemólise após um atraso de 2-3 dias. Como a G6PD é ligada ao cromossomo X, os eritrócitos de homens afetados encontram-se uniformemente deficientes e vulneráveis a injúria oxidativa. Por outro lado, a inativação aleatória de um cromossomo X em mulheres heterozigotas (Cap. 6) resulta em duas populações de eritrócitos:

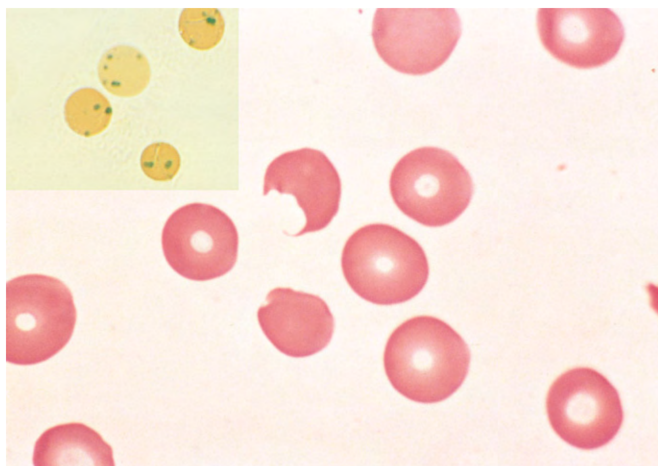


Figura 11-7 Deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase após a exposição às drogas oxidantes — esfregaço de sangue periférico. **Detalhe,** Eritrócitos com precipitados de globina desnaturada (corpúsculos de Heinz) revelados por coloração supravital. À medida que os macrófagos esplênicos "arrancam" essas inclusões, são produzidas "células mordidas" como aquela mostrada nesse esfregaço.

(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

uma normal e outra deficiente em G6PD. A maioria das mulheres portadoras não é afetada, exceto por aquelas com alta proporção de eritrócitos deficientes (situação oportunista conhecida como *lionização desfavorável*). No caso da variante G6PD A^-, principalmente os eritrócitos mais velhos são submetidos a lise. Como a medula compensa o quadro anêmico através da produção de novos eritrócitos resistentes, a hemólise diminui mesmo se a exposição à droga continuar. Em outras variantes, como a G6PD mediterrânea, encontrada principalmente no Oriente Médio, a deficiência enzimática e a hemólise devida à exposição a oxidantes são mais graves.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Apesar de sua raridade, a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) tem fascinado os hematologistas por ser a única anemia hemolítica causada por *uma mutação somática adquirida nas células-tronco mieloides.*

PATOGENIA

A HPN é causada por **mutações adquiridas no gene PIGA**, que é necessário para a síntese do glicosilfosfatidilinositol (GPI), um componente da membrana celular responsável por ancorar muitas proteínas. Na ausência da "cauda proteica do GPI", as proteínas não podem ser expressas na superfície celular. Entre as proteínas afetadas incluem-se muitas proteínas que limitam a ativação do complemento. Como resultado, precursores PIGA-deficientes originam eritrócitos **notavelmente sensíveis à lise pelo complemento**. Leucócitos também apresentam deficiências dessas proteínas, porém as células nucleadas são geralmente menos sensíveis ao complemento do que os eritrócitos; consequentemente, os eritrócitos são mais atacados, lisados. A hemoglobinúria paroxística noturna é assim nomeada pela leve redução do pH sanguíneo que acompanha o sono (devido à retenção do CO_2). Entretanto, a maioria dos pacientes apresenta uma forma menos drástica da doença com anemia causada por baixo nível crônico de hemólise.

Outra complicação geralmente séria e algumas vezes fatal consiste na **trombose venosa**. A etiopatogenia do estado pró-trombótico é de algum modo relacionada com a atividade do complexo de ataque à membrana do complemento, visto que inibidores desse complexo (descritos a seguir) reduzem muito a incidência de trombose.

Como a PIGA é ligada ao cromossomo X, células normais apresentam somente um gene ativo do PIGA, sendo sua mutação suficiente para causar uma deficiência do mesmo. Como todas as linhagens mieloides são afetadas na HPN, **as mutações responsáveis devem ocorrer em um progenitor mieloide precoce com capacidade de autorrenovação**. Notavelmente, vários indivíduos normais são portadores de pequeno número de células da medula óssea que carregam mutações no PIGA idênticas àquelas causadoras da HPN. Acredita-se que a HPN clinicamente evidente ocorra somente em raras situações nas quais o clone PIGA mutante apresenta uma vantagem de sobrevivência. Um exemplo de situação onde isso poderia ser verdadeiro consiste em casos de insuficiência primária da medula óssea (anemia aplástica), a qual geralmente aparenta ser originada por destruição imunomediada ou supressão das células-tronco medulares. Existe uma hipótese de que as células-tronco PIGA deficientes de alguma maneira escapam do ataque imune e eventualmente substituem os elementos medulares normais. Uma terapia-alvo com anticorpos que inibem o complexo C5b-C9 de ataque à membrana é efetiva em diminuir tanto a hemólise quanto as complicações trombóticas, contudo também torna os pacientes suscetíveis às infecções por *Neisseria*, incluindo a septicemia meningocócica.

Anemias Imuno-hemolíticas

Alguns indivíduos desenvolvem anticorpos que reconhecem determinantes nas membranas dos eritrócitos e causam anemia hemolítica. Esses anticorpos podem surgir espontaneamente ou ser induzidos por agentes exógenos, como drogas ou substâncias químicas. As anemias imuno-hemolíticas são incomuns e classificadas de acordo com (1) a natureza do anticorpo e (2) a presença de condições predisponentes (Tabela 11-4).

O diagnóstico das anemias imuno-hemolíticas depende da detecção de anticorpos e/ou complemento nos eritrócitos. O diagnóstico pode ser realizado através do *teste direto da antiglobulina de Coombs*, no qual os eritrócitos do paciente são incubados com anticorpos contra imunoglobulina humana ou complemento. Em casos de resultado positivo, esses anticorpos causam o acúmulo dos eritrócitos (aglutinam). O *teste indireto de Coombs,* que avalia a capacidade do soro do paciente de aglutinar eritrócitos-teste apresentando determinantes de superfície específicos, pode então ser utilizado para caracterizar o alvo do anticorpo.

Tabela 11-4 Classificação das Anemias Imuno-hemolíticas

Tipo Anticorpo a Quente
Primária (idiopática)
Secundária: neoplasias de células B (p. ex., leucemia linfocítica crônica), distúrbios autoimunes (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico), drogas (p. ex., α-metildopa, penicilina, quinidina)
Tipo Anticorpo a Frio
Aguda: infecção por micoplasma, mononucleose infecciosa
Crônica: idiopática, neoplasias linfoides de células B (p. ex., linfoma linfoplasmocitário)

Anemias Imuno-hemolíticas por Anticorpos a Quente

As anemias imuno-hemolíticas por anticorpos a quente são causadas pela imunoglobulina G (IgG) ou, raramente, por anticorpos IgA que são ativos a 37ºC. Mais de 60% dos casos são idiopáticos (primários), enquanto outros 25% são secundários a uma doença subjacente que afeta o sistema imune (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico) ou são induzidos por drogas. *A hemólise usualmente resulta da opsonização dos eritrócitos por autoanticorpos,* que leva à eritrofagocitose no baço e em outros locais. Além disso, observa-se a remoção parcial ("*nibbling*") dos eritrócitos revestidos por anticorpos através da perda da membrana causada pela ação dos macrófagos. Devido à perda da membrana, os eritrócitos se transformam em *esferócitos*, que são rapidamente destruídos no baço, como previamente descrito na esferocitose hereditária. A gravidade clínica das anemias imuno-hemolíticas é bem variável. A maioria dos pacientes apresenta anemia crônica leve com moderada esplenomegalia e não necessita de tratamento médico.

Os mecanismos envolvidos na hemólise induzida por drogas são variados e, em alguns casos, pobremente esclarecidos. Drogas como a α-metilodopa induzem a formação de autoanticorpos dirigidos contra antígenos eritrocitários intrínsecos, em particular antígenos do grupo sanguíneo Rh. Provavelmente, a droga de algum modo altera a imunogenicidade dos epítopos nativos e assim contorna a tolerância das células T (Capítulo 4). Outras drogas, como a penicilina, agem como haptenos, induzindo a produção de anticorpos através da ligação covalente às proteínas membranares dos eritrócitos. Alguns anticorpos reconhecem uma droga na circulação e formam complexos imunes que são depositados nas membranas dos eritrócitos. Assim sendo, os anticorpos podem fixar o complemento ou agir como opsoninas, causando hemólise em ambos os casos.

Anemias Imuno-hemolíticas por Anticorpos a Frio

As anemias imuno-hemolíticas por anticorpos a frio geralmente são causadas por anticorpos IgM de baixa afinidade que se ligam às membranas dos eritrócitos somente a temperaturas abaixo de 30ºC, como se observa nas regiões distais do corpo (p. ex., orelhas, mãos e pés) imersas em água fria. Apesar de IgM ligadas fixarem bem o complemento, as últimas etapas da cascata de fixação do complemento ocorrem de modo ineficaz a temperaturas inferiores a 37ºC. Como resultado, a maioria das células ligadas à IgM recruta algumas moléculas C3b, porém não são lisadas no ambiente intravascular. Quando essas células circulam em direção a áreas mais quentes, a fraca ligação do anticorpo IgM à membrana é rompida, mas o revestimento de C3b permanece. Como a C3b é uma opsonina (Capítulo 2), as células são fagocitadas por macrófagos, principalmente no baço e no fígado; por isso, *a hemólise é extravascular*. A ligação da IgM pentavalente também resulta na ligação cruzada de eritrócitos e causa acúmulo dos mesmos (aglutinação). *A estase de sangue nos capilares devida à aglutinação geralmente resulta no surgimento do fenômeno de Raynaud nas extremidades de indivíduos afetados*. Em alguns casos, as crioaglutininas também são detectadas de modo transiente durante a recuperação de pneumonias causadas por *Mycoplasma* spp. e mononucleose infecciosa, produzindo anemia leve de baixa importância clínica. Formas crônicas mais importantes de anemia hemolítica por aglutinina a frio ocorrem em associação a certas neoplasias de células B ou como condição idiopática.

Anemias Hemolíticas Decorrentes de Traumatismo Mecânico dos Eritrócitos

Forças mecânicas anormais resultam na hemólise de eritrócitos em várias circunstâncias. A *hemólise traumática* pode ocorrer incidentalmente durante qualquer atividade envolvendo repetidos golpes físicos ou forças equivalentes (p. ex., corrida de maratona, golpes de caratê, bater tambor), contudo apresenta pequena importância clínica. Em alguns casos, hemólise mecânica mais significativa é produzida por próteses de válvulas cardíacas defeituosas (efeito fragmentador), que podem criar um fluxo sanguíneo suficientemente turbulento para lesar as células. A *anemia hemolítica microangiopática* é observada em estados patológicos nos quais vasos pequenos tornam-se parcialmente obstruídos ou estreitados por lesões que predispõem os eritrócitos circulantes a danos mecânicos. A condição mais frequente que origina a anemia hemolítica microangiopática é a coagulação intravascular disseminada (CID) (descrita adiante), na qual os vasos são estreitados pela deposição intravascular de fibrina. Outras causas incluem hipertensão maligna, lúpus eritematoso sistêmico, púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica e câncer disseminado. As alterações morfológicas nos eritrócitos lesionados (*esquistócitos*) são marcantes e bem características; "células espiculadas", "células em capacete" e "células triangulares" podem ser observadas (Fig. 11-8). Enquanto a hemólise microangiopática normalmente não é por si só um problema clínico significativo, geralmente aponta uma condição médica séria subjacente.

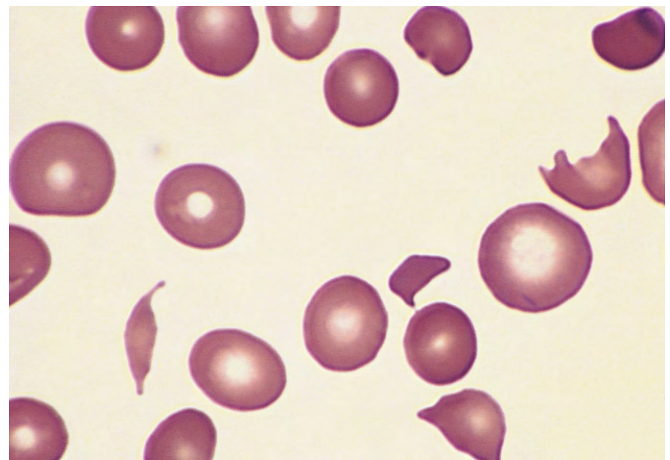


Figura 11-8 Anemia hemolítica microangiopática — esfregaço de sangue periférico. Essa amostra de um paciente com síndrome hemolítico-urêmica mostra vários eritrócitos fragmentados.

(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Malária

Estima-se que a malária afete 500 milhões de pessoas e mate mais de um milhão por ano, sendo uma das mais importantes doenças do ser humano. A malária é endêmica na Ásia e África; porém, com a generalização das viagens aéreas, são observados casos por todo o mundo. Ela é causada por um dos quatro tipos de protozoários. Deles, o mais importante é o *Plasmodium falciparum*, que causa a malária terciária maligna (malária falcípara), um sério distúrbio com alta taxa de fatalidade. As outras espécies de *Plasmodium* que infectam os seres humanos — *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax e Plasmodium ovale* — causam doenças relativamente benignas. Todas as formas são transmitidas pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, e os seres humanos são o único reservatório natural.

PATOGENIA

O ciclo evolutivo do plasmódio é complexo. Como os mosquitos se alimentam de sangue humano, os esporozoítos são

introduzidos pela saliva e em poucos minutos infectam as células hepáticas. Lá os parasitas se multiplicam rapidamente para formar um esquizonte contendo milhares de merozoítos. Após um período de dias a várias semanas, que varia de acordo com a espécie de *Plasmodium*, os hepatócitos infectados liberam os merozoítos, que rapidamente infectam os eritrócitos. Os parasitas intraeritrocitários podem continuar a reprodução assexuada para produzir mais merozoítos ou dar origem a **gametócitos** capazes de infectar o próximo mosquito faminto. Durante sua reprodução assexuada nos eritrócitos, cada uma das quatro formas da malária se desenvolve em **trofozoítos** com aparência distinta. Assim, **a espécie de malária que é responsável pela infecção pode ser identificada em esfregaços espessos de sangue periférico apropriadamente corados**. A fase sexual é completada quando o trofozoíto origina novos merozoítos, que são liberados através da lise das células.

Características Clínicas

As características clínicas e anatômicas específicas da malária se relacionam aos seguintes fatores:

- "Chuvas" de novos merozoítos são liberadas dos eritrócitos em intervalos de aproximadamente 48 horas para *P. vivax*, *P. ovale* e *P. falciparum* e 72 horas para o *P. malariae*. Os episódios de tremores, calafrios e febre coincidem com essa liberação.
- Os parasitas destroem grande número de eritrócitos, causando desse modo anemia hemolítica.
- Um pigmento marrom derivado da hemoglobina e característico da malária é chamado de hematina, liberado pela ruptura dos eritrócitos e responsável pela coloração do baço, fígado, linfonodos e medula óssea.
- A ativação de mecanismos de defesa do hospedeiro leva ao desenvolvimento de marcante hiperplasia de fagócitos mononucleares, produzindo esplenomegalia maciça e hepatomegalia ocasional.

Malária falcípara fatal geralmente atinge o cérebro, uma complicação conhecida como malária cerebral. Normalmente, os eritrócitos apresentam suas superfícies negativamente carregadas que interagem fracamente com as células endoteliais. A infecção dos eritrócitos por *P. falciparum* leva ao aparecimento de pontos superficiais positivamente carregados contendo proteínas codificadas pelo parasita, que se ligam a moléculas de adesão expressas no endotélio ativado. Várias moléculas de adesão das células endoteliais, incluindo a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), foram indicadas na mediação dessa interação, que conduz ao aprisionamento dos eritrócitos nas vênulas pós-capilares. Em uma infeliz minoria de pacientes, principalmente crianças, esse processo envolve os vasos cerebrais, que se tornam ingurgitados e obstruídos. A *malária cerebral* progride rapidamente; convulsões, coma e morte geralmente ocorrem em um período de dias a semanas. Felizmente, a malária falcípara geralmente apresenta evolução crônica, que pode ser pontuada a qualquer momento pela *febre blackwater*. O gatilho dessa rara complicação ainda permanece obscuro, encontrando-se associado à hemólise intravascular maciça, hemoglobinemia, hemoglobinúria e icterícia.

O prognóstico para os pacientes com a maioria das formas da malária é favorável com tratamento quimioterápico adequado; contudo, o tratamento da malária falcípara está se tornando mais difícil com a emergência de cepas resistentes às drogas. Devido às consequências potencialmente sérias da doença, o diagnóstico e o tratamento precoce são importantes. A solução definitiva está no desenvolvimento de uma vacina efetiva, perseguida por muito tempo, mas ainda ilusória.

RESUMO

Anemias Hemolíticas

Esferocitose Hereditária

- Distúrbio autossômico dominante causado por mutações que afetam o esqueleto da membrana dos eritrócitos, ocasionando a perda da membrana e eventual conversão do eritrócitos em esferócitos, que são fagocitados e removidos no baço
- Manifestada por anemia, esplenomegalia

Anemia Falciforme

- Distúrbio autossômico recessivo resultante de mutação na β-globina que causa a autoassociação da hemoglobina desoxigenada em longos polímeros que distorcem (afoiçam) o eritrócito
- Oclusão dos vasos por células afoiçadas causa crises dolorosas e infarto do tecido, particularmente da medula e baço
- Danos à membrana dos eritrócitos causados por repetidos episódios de afoiçamento resultam em anemia hemolítica de grau moderado a severo

Talassemias

- Distúrbios autossômicos codominantes causados por mutações na α ou β-globina que reduzem a síntese da hemoglobina resultam em anemia microcítica, hipocrômica. Na β-talassemia, cadeias de β-globina em excesso formam agregados que danificam os precursores dos eritrócitos e prejudicam ainda mais a eritropoese.

Deficiência de Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase (G6PD)

- Distúrbio ligado ao cromossomo X causado por mutações que desestabilizam a G6PD, tornando os eritrócitos suscetíveis a danos oxidativos

Anemias Imuno-hemolíticas

- Causadas por anticorpos contra antígenos normais dos eritrócitos ou antígenos modificados por haptenos (como as drogas)
- A ligação do anticorpo resulta na opsonização dos eritrócitos e hemólise extravascular ou (raramente) na fixação do complemento e hemólise intravascular

Malária

- Parasita intracelular dos eritrócitos que causa hemólise crônica de severidade variada
- A malária falcípara pode ser fatal devido à propensão dos eritrócitos infectados a aderirem aos pequenos vasos no cérebro (malária cerebral)

ANEMIAS CAUSADAS POR DIMINUIÇÃO DA ERITROPOESE

A categoria das anemias que englobam a diminuição da eritropoese inclui as anemias causadas pelo fornecimento inadequado de nutrientes da dieta, particularmente ferro, ácido fólico e vitamina B_{12}. Outras anemias desse tipo são aquelas associadas à insuficiência da medula óssea (anemia aplástica), inflamação sistêmica (anemia de doenças

crônicas) ou infiltração da medula óssea por células tumorais ou inflamatórias (anemia mielotísica). Nesta seção, alguns exemplos comuns de anemias desses tipos serão discutidos individualmente.

Anemia Ferropriva

Aproximadamente 10% das pessoas que vivem em países desenvolvidos e cerca de 25-50% daquelas em países em desenvolvimento são anêmicas. Em ambas as situações, *a causa mais frequente da anemia é a deficiência de ferro*. Os fatores responsáveis pela deficiência de ferro diferem, em certo grau, entre vários grupos de populações, e a melhor forma de analisá-los é dentro do contexto do metabolismo normal do ferro.

O teor corporal total de ferro situa-se na faixa de 2,5 g nas mulheres e 3,5 g nos homens. Cerca de 80% do ferro funcional do corpo são encontrados na hemoglobina, e o restante localiza-se na mioglobina e nas enzimas que contêm ferro (p. ex., catalase, citocromos). O reservatório de ferro, representado pela hemossiderina e pela ferritina ligante ao ferro no fígado, baço, medula óssea e músculo esquelético, contém aproximadamente 15-20% do ferro total corporal. Como a *ferritina sérica* deriva, em grande parte, desse reservatório de armazenamento, seu nível constitui um bom indicador da suficiência das reservas corporais de ferro. A *avaliação do ferro na medula óssea* é outro método confiável, porém mais invasivo para estimar a reserva desse elemento. O ferro é transportado no plasma ligado à proteína transferrina. Nos indivíduos normais, a transferrina apresenta saturação de cerca de 33% com ferro, produzindo níveis séricos que atingem, em média, 120 μg/dL nos homens e 100 μg/dL nas mulheres. Por conseguinte, a capacidade total de ligação de ferro do soro situa-se na faixa de 300-350 μg/dL.

Devido à alta prevalência da deficiência de ferro, pressões evolutivas produziram vias metabólicas que estão fortemente inclinadas para a retenção de ferro. Não existe uma via regulada para a excreção de ferro, que é limitada em cerca de 1-2 mg/dia, perdidas através da descamação de células da mucosa e epiteliais da pele. *O equilíbrio de ferro é mantido, em grande parte, através da regulação da absorção do ferro proveniente da dieta.* A ingestão dietética diária média de ferro no mundo ocidental é de cerca de 10-20 mg de ferro. A maior parte encontra-se no grupo heme de carnes e aves, com o restante presente na forma de ferro inorgânico em legumes. Cerca de 20% do ferro heme e 1-2% do ferro não heme são absorvíveis; por isso, a média dietética do mundo ocidental contém ferro suficiente para compensar as perdas fixas diárias.

O ferro é absorvido no duodeno (Fig. 11-9). O ferro não heme é transportado através das membranas apicais e basolaterais dos enterócitos por transportadores distintos. Após a redução pela redutase férrica, o ferro ferroso (Fe^{2+}) é transportado através da membrana apical pelo transportador de metal divalente 1 (DMT1). Em seguida, um segundo transportador, a ferroportina, move o ferro do citoplasma para o plasma através da membrana basolateral. O ferro recém-absorvido é então oxidado pela hepaestina e pela ceruloplasmina a ferro férrico (Fe^{3+}), a forma que se liga à transferrina. Tanto o DMT1 quanto a ferroportina estão amplamente distribuídos no corpo e participam do transporte de ferro em outros tecidos também. Como representado na Figura 11-9, somente uma fração do ferro que penetra nos enterócitos é entregue à transferrina pela ferroportina. O restante é incorporado na ferritina citoplasmática e perdido através da esfoliação das células da mucosa.

Quando o corpo está repleto de ferro, a maior parte deste que penetra nas células duodenais é "entregue" à ferritina, enquanto a transferência para transferrina plasmática é aumentada quando há deficiência de ferro ou a eritropoese é ineficaz. Esse equilíbrio é regulado pela hepcidina, um pequeno peptídeo hepático que é sintetizado e secretado de modo ferro-dependente. A hepcidina plasmática se liga à ferroportina e induz a sua internalização e degradação; desse modo, quando as concentrações da hepcidina encontram-se altas, os níveis de ferroportina decaem e menor quantidade de ferro é absorvida. Por outro lado, quando os níveis de hepcidina encontram-se baixos (como ocorre na hemocromatose) (Capítulo 15), o transporte basolateral de ferro aumenta, resultando eventualmente em sobrecarga sistêmica de ferro.

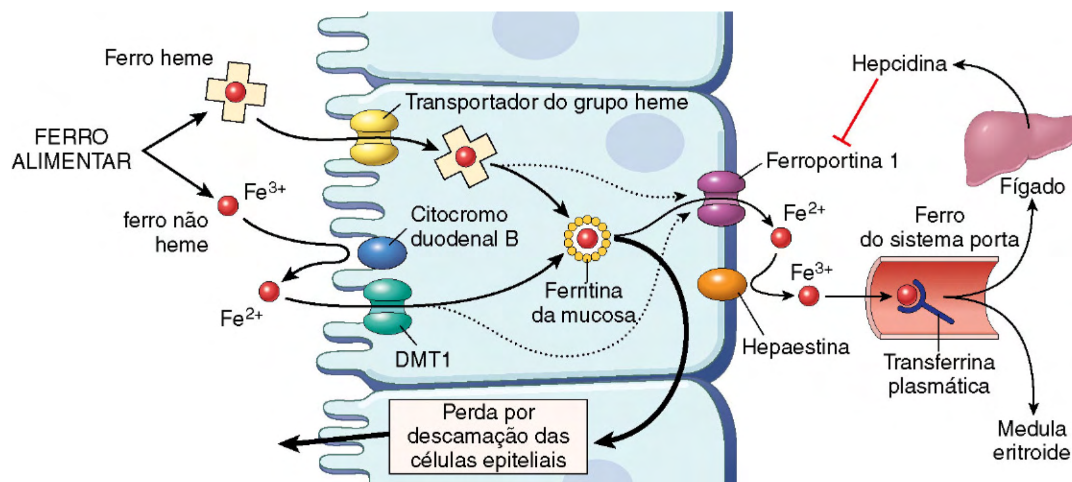


Figura 11-9 Regulação da absorção de ferro. A figura mostra a captação do ferro heme e não heme pela célula epitelial duodenal. Quando os locais de armazenamento do organismo se encontram repletos de ferro e a atividade eritropoética está normal, os níveis plasmáticos de hepcidina encontram-se altos. Essa situação leva a regulação negativa da ferroportina e aprisionamento da maior parte do ferro absorvido, que é perdido no intestino através da descamação das células epiteliais do duodeno. Por outro lado, quando o nível de reserva de ferro corporal diminui ou a eritropoese é estimulada, os níveis de hepcidina caem e a atividade da ferroportina aumenta, permitindo a transferência da maior parte do ferro absorvido para a transferrina plasmática. DMT1, transportador de metal divalente 1.

PATOGENIA

A deficiência de ferro resulta de uma variedade de situações:

- **A perda sanguínea crônica é a causa mais importante de anemia ferropriva no mundo ocidental;** as fontes mais comuns de sangramento incluem o trato gastrointestinal (p. ex., úlceras pépticas, câncer de cólon, hemorroidas) e o trato genital feminino (p. ex., menorragia, metrorragia, cânceres).
- **Nos países em desenvolvimento, a carência dietética e a baixa biodisponibilidade devida às dietas predominantemente vegetarianas são as causas mais comuns da deficiência de ferro**. Nos Estados Unidos, a baixa ingestão de ferro é um motivo incomum, porém em alguns casos essa é a causa, como em crianças alimentadas exclusivamente de leite, em pobres, idosos e adolescentes que se alimentam principalmente de lanches rápidos.
- Aumento das necessidades não atendidas pela ingestão normal da dieta ocorre mundialmente durante a gestação e na infância.
- O comprometimento da absorção pode ocorrer em casos de doença celíaca ou após gastrectomia (Capítulo 14).

Independentemente da causa, a deficiência de ferro se desenvolve insidiosamente. Primeiramente, as reservas de ferro são esgotadas, marcadas pela redução da ferritina sérica e a ausência de ferro corável na medula óssea. Em última análise, a capacidade de sintetizar hemoglobina, mioglobina e outras proteínas que contêm ferro é reduzida, resultando em anemia microcítica, prejuízos no desempenho cognitivo e capacidade laboral, e até mesmo comprometimento da resposta imune.

Características Clínicas

Na maioria dos casos, a anemia ferropriva é de grau leve e assintomático. Manifestações clínicas não específicas, como fraqueza, indiferença e palidez, podem estar presentes em casos graves. Nos casos de longa duração, anormalidades nas unhas, incluindo o desgaste, achatamento e "forma de colher", podem ser observadas. Uma característica neurocomportamental curiosa consiste no desenvolvimento da *pica*, uma compulsão patológica de comer coisas não alimentares, como sujeira ou terra.

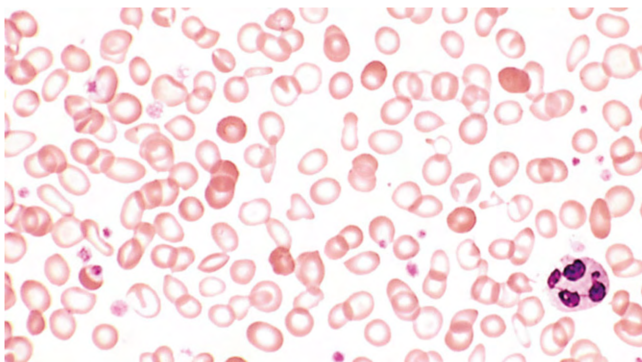


Figura 11-10 Anemia ferropriva — esfregaço de sangue periférico. Observe a palidez central da maioria dos eritrócitos. Em contraste, destacam-se células espalhadas, plenamente hemoglobinizadas derivadas de recente transfusão sanguínea.

(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Nos esfregaços de sangue periférico, observam-se eritrócitos *microcíticos e hipocrômicos* (Fig. 11-10). O *critério de diagnóstico* inclui anemia, indícios de eritrócitos hipocrômicos e microcíticos, níveis séricos baixos de ferritina e ferro, baixa saturação de transferrina, aumento da capacidade total de ligação do ferro e, em última instância, resposta à terapia de ferro. Por motivos inexplicáveis, a contagem de plaquetas encontra-se geralmente elevada. Os níveis de eritropoetina estão aumentados, contudo a resposta medular é reduzida pela deficiência de ferro; consequentemente, a celularidade medular geralmente se encontra somente pouco aumentada.

As pessoas normalmente morrem com anemia ferropriva, porém virtualmente nunca causada por ela. Um fator importante consiste no fato de que, nos indivíduos bem nutridos, a anemia microcítica hipocrômica não é uma doença, mas o sintoma de algum distúrbio subjacente.

Anemia por Doença Crônica

A anemia associada à doença crônica é a forma mais comum de anemia em pacientes hospitalizados. Apresenta leve semelhança com a anemia ferropriva, porém se origina da supressão da eritropoese causada por inflamação sistêmica. Ocorre em uma variedade de distúrbios associados à inflamação prolongada, incluindo:

- Infecções microbianas crônicas, como osteomielite, endocardite bacteriana e abscesso pulmonar
- Distúrbios imunológicos crônicos, como artrite reumatoide e enterite regional
- Neoplasias, como doença de Hodgkin e carcinomas do pulmão e da mama

PATOGENIA

A anemia por doença crônica deriva de altos níveis de hepcidina plasmática, que bloqueiam a transferência de ferro aos precursores eritroides através da regulação negativa da ferroportina nos macrófagos. Os níveis elevados de hepcidina são causados por citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, que aumenta a síntese hepática de hepcidina. Em adição, a inflamação crônica neutraliza a síntese de eritropoetina pelo rim, reduzindo a produção de eritrócitos pela medula. As vantagens funcionais dessas adaptações face à inflamação sistêmica são obscuras; elas podem objetivar a inibição do crescimento de microrganismos dependentes de ferro ou o aumento de certos aspectos da imunidade do hospedeiro.

Características Clínicas

Como na anemia ferropriva, os níveis de ferro sérico estão geralmente baixos na anemia por doença crônica, e os eritrócitos podem ser levemente hipocrômicos e microcíticos. Entretanto, em oposição à anemia ferropriva, *as reservas de ferro da medula óssea encontram-se aumentadas, a concentração de ferritina sérica é elevada e a capacidade total de ligação do ferro é reduzida.* A administração de eritropoetina e ferro pode melhorar o quadro anêmico, porém somente o tratamento efetivo da condição subjacente apresenta caráter curativo.

Anemias Megaloblásticas

As duas principais causas da anemia megaloblástica incluem a deficiência de folato e a deficiência de vitamina B_{12}. Ambas as vitaminas são necessárias para a síntese de DNA,

e os efeitos da sua deficiência na hematopoese são essencialmente idênticos. Entretanto, as causas e consequências da deficiência de folato e vitamina B_{12} diferem em aspectos importantes.

PATOGENIA

A característica morfológica marcante da anemia megaloblástica inclui a presença de megaloblastos, precursores eritroides grandes que originam eritrócitos anormalmente grandes (macrocíticos). Precursores de granulócitos também apresentam aumento de tamanho. Subjacente a esse **gigantismo celular** encontra-se um defeito na síntese do DNA que prejudica a maturação nuclear e a divisão celular. Como a síntese do RNA e de elementos citoplasmáticos segue a taxa normal e, por conseguinte, supera a do núcleo, os precursores hematopoéticos apresentam **assincronia nuclear citoplasmática**. Esse distúrbio de maturação contribui para o desenvolvimento do quadro anêmico de maneiras diversas. Vários megaloblastos desenvolvem uma deficiência tão marcante na síntese do DNA que sofrem apoptose na medula (**hematopoese ineficaz**). Outros se diferenciam em eritrócitos, porém o fazem após poucas divisões celulares, diminuindo ainda mais a produção de células. Os precursores dos granulócitos e das plaquetas são também afetados (não tão gravemente), e a maioria dos pacientes apresenta pancitopenia (anemia, trombocitopenia e granulocitopenia).

MORFOLOGIA

Certas características morfológicas são comuns a todas as formas de anemia megaloblástica. A medula óssea é marcadamente hipercelular e contém numerosos progenitores eritroides megaloblásticos. Os **megaloblastos** são maiores que os progenitores eritroides normais (normoblastos) e apresentam cromatina nuclear delicada finamente reticulada (indicativo de imaturidade nuclear) (Fig. 11-11). À medida que os megaloblastos se diferenciam e começam a adquirir hemoglobina, o núcleo mantém sua cromatina finamente distribuída e não sofre a agregação da cromatina típica dos normoblastos. Os precursores granulocíticos também demonstram assincronia nuclear citoplasmática, originando **metamielócitos gigantes**. Os megacariócitos também podem ser anormalmente grandes e apresentar núcleos bizarros e multinucleados.

A fase mais precoce é caracterizada pela presença de **neutrófilos hipersegmentados** no sangue periférico, que surgem antes do desenvolvimento do quadro anêmico. Os neutrófilos normais apresentam três ou quatro lóbulos nucleares, mas nas anemias megaloblásticas normalmente apresentam cinco ou mais. Os eritrócitos tipicamente incluem **macro-ovalócitos ovais e grandes** com volume corpuscular médio superior a 110 fL (normal: 82-92 fL). Apesar de os macrócitos parecerem hipercrômicos, na realidade a concentração de hemoglobina corpuscular média não está elevada. Plaquetas grandes, disformes, também podem ser observadas. Alterações morfológicas em outros sistemas, especialmente no trato gastrointestinal, também ocorrem, originando outras manifestações clínicas.

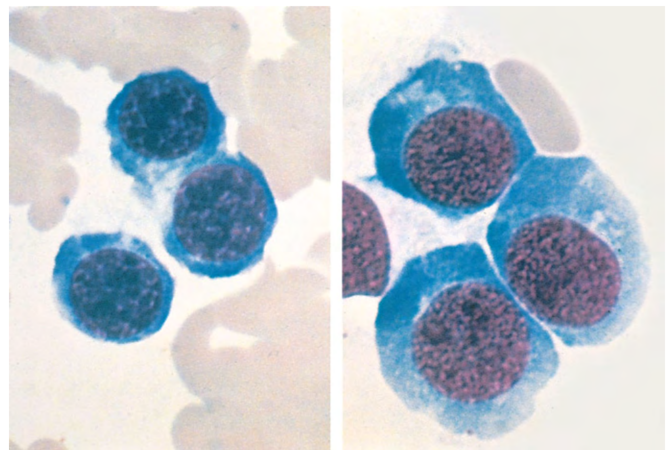


Figura 11-11 Comparação entre normoblastos (*esquerda*) e megaloblastos (*direita*) em amostra de aspirado de medula óssea. Os megaloblastos são maiores, apresentam núcleos relativamente imaturos com a cromatina finamente reticulada e abundante citoplasma basofílico.
(Cortesia do Dr. José Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Anemia por Deficiência de Folato (Ácido Fólico)

A anemia megaloblástica secundária à deficiência de folato não é comum, mas as reservas marginais de folato são estabelecidas com frequência surpreendente, mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis. O risco de deficiência clinicamente significativa de folato é alto nos indivíduos que se alimentam com dieta pobre (os economicamente desfavorecidos, os indigentes e os idosos) ou naqueles que apresentam necessidades metabólicas aumentadas (mulheres grávidas e pacientes com anemias hemolíticas crônicas).

O folato está presente em praticamente todos os alimentos, porém é destruído em 10-15 minutos de cozimento. Por conseguinte, sua melhor fonte inclui os legumes frescos e crus, assim como as frutas. O ácido fólico dos alimentos encontra-se, em grande parte, na forma de poliglutamato e deve ser transformado em monoglutamato para ser absorvido, uma conversão que é dificultada pelo consumo concomitante de alimentos ácidos e outras substâncias presentes em feijões e leguminosas. A fenitoína (dilantina) e poucas outras drogas também inibem a absorção de folato, porém existem outras como o metotrexato que, por sua vez, inibem o metabolismo do mesmo. O principal local de absorção intestinal é o terço superior do intestino delgado; consequentemente, distúrbios relacionados à má absorção que afetam essa região do intestino, como a doença celíaca e o espru tropical, podem resultar em absorção inadequada desse nutriente.

PATOGENIA

O metabolismo e as funções do folato são complexos. Portanto, torna-se suficiente saber que, após a absorção, o folato é transportado no sangue principalmente na forma de monoglutamato. Dentro das células, este é metabolizado e origina vários derivados, porém sua conversão de di-idroxifolato para tetraidrofolato pela di-idrofolato redutase é particularmente importante. **O tetraidrofolato atua como receptor e doador de unidades de carbono** em várias reações necessárias para a síntese de **timidinas e purinas,** as bases constituintes do DNA, e sua deficiência colabora para o aparecimento de defeitos na replicação do DNA que suportam a anemia megaloblástica.

Características Clínicas

O início da anemia por deficiência de folato é insidioso, estando associado a sintomas não específicos, como fraqueza e cansaço fácil. O quadro clínico pode ser complicado pela coexistência de deficiência de outras vitaminas, especialmente em alcoólatras. Como as células que revestem o trato gastrointestinal, do mesmo modo que as do sistema hematopoético, renovam-se rapidamente, sintomas referentes ao trato alimentar, como feridas na língua, são comuns. *Diferentemente da anemia por deficiência de vitamina B_{12}, anormalidades neurológicas não estão presentes.*

O diagnóstico da anemia megaloblástica é prontamente efetuado a partir do exame de esfregaços do sangue periférico e da medula óssea. A melhor maneira de distinguir a anemia por deficiência de folato daquela causada pela deficiência da vitamina B_{12} consiste na mensuração dos níveis de folato e vitamina B_{12} no soro e nos eritrócitos.

Anemia por Deficiência de Vitamina B_{12} (Cobalamina) — Anemia Perniciosa

Níveis inadequados de vitamina B_{12} (também conhecida como cobalamina) resultam em anemia megaloblástica idêntica àquela vista na deficiência de folato. Entretanto, a deficiência de vitamina B_{12} pode também causar um distúrbio desmielinizante dos nervos periféricos e da medula espinhal. Vários fatores podem causar a deficiência de vitamina B_{12}. O nome *anemia perniciosa*, uma relíquia dos dias em que a causa e a terapia dessa condição eram desconhecidas, aplica-se à deficiência da vitamina B_{12} resultante de defeitos relacionados a fatores intrínsecos. Os fatores intrínsecos apresentam um papel importante na absorção da vitamina B_{12}, constituindo um processo de várias etapas descrito a seguir:

1. A digestão péptica libera a vitamina B_{12} proveniente da dieta, permitindo sua ligação à proteína salivar denominada *haptocorrina*.
2. Quando da entrada no duodeno, os complexos haptocorrina-vitamina B_{12} são processados por proteases pancreáticas; ocorre então a liberação da vitamina B_{12}, que se liga ao *fator intrínseco* secretado pelas células parietais da mucosa do fundo gástrico.
3. Os complexos fator intrínseco-B_{12} atravessam o íleo distal e se ligam à *cubulina*, um receptor do fator intrínseco, sendo em seguida transportados para os enterócitos.
4. A vitamina B_{12} absorvida é transferida através das membranas basolaterais dos enterócitos para as *transcobalaminas* plasmáticas, que conduzem a vitamina B_{12} ao fígado e outras células do corpo.

PATOGENIA

A má absorção de longa duração é a causa da maioria dos casos de deficiência de vitamina B_{12}. A vitamina B_{12} é encontrada abundantemente em todos os alimentos derivados de animais, incluindo-se os ovos e produtos lácteos, sendo resistente ao cozimento e à fervura. Mesmo a contaminação bacteriana da água e de alimentos não derivados de animais pode fornecer quantidades adequadas dessa vitamina. Como resultado, as deficiências causadas pela dieta são raras, estando restritas a vegetarianos rigorosos. Uma vez absorvida a vitamina B_{12}, o corpo a metaboliza de modo bem eficiente. Ela é armazenada no fígado, que normalmente contém reservas suficientes para suportar as necessidades corporais por um período de 5-20 anos.

A anemia perniciosa é a causa mais frequente de deficiência de vitamina B_{12}. Essa doença aparentemente é derivada de uma reação autoimune contra as células parietais e contra o fator intrínseco, resultando em atrofia da mucosa gástrica (Capítulo 14). Vários fatores suportam essa base autoimune:

- Autoanticorpos encontram-se presentes no soro e no suco gástrico da maioria dos pacientes. Três tipos de anticorpos foram detectados: **anticorpos canaliculares parietais**, que se ligam às células parietais da mucosa; **anticorpos neutralizantes**, que impedem a ligação da vitamina B_{12} ao fator intrínseco; e **anticorpos contra os complexos fator intrínseco-B_{12}**, que previnem a ligação do complexo à cubulina.
- A anemia perniciosa ocorre frequentemente em paralelo a outras doenças autoimunes, como a tireoidite de Hashimoto, a doença de Addison e o diabetes melito do tipo I.
- Anticorpos séricos contra os fatores intrínsecos estão geralmente presentes em pacientes com outras doenças autoimunes.

A má absorção crônica de vitamina B_{12} é também observada após gastrectomias (devido à perda das células produtoras do fator intrínseco) ou ressecção ilíaca (devido à perda das células transportadoras do complexo fator intrínseco-B_{12}) e em distúrbios que prejudicam a função do íleo distal (como doença de Crohn, espru tropical e doença de Whipple). Nos idosos, particularmente, a atrofia gástrica e a acloridria podem interferir na produção de ácido e pepsina, os quais são necessários para a liberação da vitamina B_{12} da sua forma ligada aos alimentos.

Os defeitos metabólicos responsáveis pela anemia estão correlacionados com o metabolismo do folato. A vitamina B_{12} é necessária na reutilização do tetraidrofolato, que consiste na forma do folato essencial na síntese do DNA. De acordo com essa correlação, a anemia por deficiência de vitamina B_{12} é revertida com a administração de folato. Por outro lado, a administração de folato não previne e pode de fato piorar os sintomas neurológicos. As principais lesões neurológicas associadas à deficiência de vitamina B_{12} incluem a **desmielinização das colunas posterior e lateral da medula espinhal**, às vezes com início nos nervos periféricos. A degeneração axonal pode surgir também. De fato, a doença neurológica pode ocorrer na ausência de anemia megaloblástica evidente.

Características Clínicas

As manifestações clínicas da deficiência de vitamina B_{12} são inespecíficas. Como todas as anemias, os achados incluem palidez, cansaço fácil e, em casos graves, dispneia e até falência cardíaca congestiva. A destruição acentuada de progenitores eritroides pode causar icterícia leve. Observam-se sinais e sintomas gastrointestinais similares àqueles da deficiência de folato. A doença da medula espinhal começa com entorpecimento simétrico, formigamento e ardência nos pés e mãos, seguidos de instabilidade da marcha e perda de senso posicional, em especial nos dedos dos pés. Apesar da boa resposta da anemia à administração parenteral de vitamina B_{12}, as manifestações neurológicas normalmente não desaparecem. Como discutido no Capítulo 14, pacientes com anemia perniciosa apresentam risco maior de desenvolver carcinoma gástrico.

Os aspectos diagnósticos da anemia perniciosa incluem (1) baixos níveis séricos de vitamina B_{12}, (2) níveis séricos de folato normais ou elevados, (3) anticorpos séricos contra o fator intrínseco, (4) anemia megaloblástica moderada a grave, (5) leucopenia com granulócitos hipersegmentados e (6) acentuada resposta reticulocitária (dentro de 2-3 dias) após administração parenteral de vitamina B_{12}.

Anemia Aplástica

A anemia aplástica é definida como um distúrbio no qual *as células primordiais multipotentes encontram-se suprimidas, resultando na insuficiência da medula óssea e pancitopenia*. É importante distingui-la da aplasia eritroide pura, na qual somente os progenitores eritroides são afetados, e a anemia é a única manifestação.

PATOGENIA

Em mais da metade dos casos, a anemia aplástica é **idiopática**. Nos casos restantes, a exposição a **agentes reconhecidamente mielotóxicos**, como drogas ou substâncias químicas, pode ser considerada como causadora dessa doença. Em casos de exposição a determinados agentes, o dano medular é previsível, relacionado com a dose e reversível. Incluem-se nessa categoria as drogas antineoplásicas (p. ex., agentes alquilantes, antimetabólitos), o benzeno e o cloranfenicol. Em outras situações, a toxicidade medular é resultante de uma reação de hipersensibilidade ou "idiossincrática" a pequenas doses de drogas mielotóxicas (p. ex., cloranfenicol) ou a drogas como as sulfonamidas, que não são mielotóxicas em outros indivíduos. Às vezes, a anemia aplástica pode aparecer após certas infecções virais, geralmente a hepatite viral adquirida na comunidade. O vírus responsável ainda não é conhecido; contudo, os vírus da hepatite A, B e C não são os culpados. A aplasia medular se desenvolve insidiosamente vários meses após a recuperação da hepatite e segue um curso implacável.

Os eventos patogênicos que culminam na insuficiência medular continuam vagos, porém parece que as **células T autorreativas** apresentam um papel importante nesse processo. Essa hipótese é apoiada por uma variedade de dados experimentais e experiências clínicas que mostram que a anemia aplásica responde bem à terapia imunossupressora dirigida às células T em cerca de 70-80% dos casos. Os eventos que desencadeiam o ataque das células T às células primordiais medulares ainda não estão esclarecidos; antígenos virais, haptenos derivados de drogas e/ou danos genéticos podem gerar neoantígenos nas células primordiais que serviriam de alvos do sistema imune.

Condições genéticas raras, porém interessantes, encontram-se também associadas à insuficiência medular. Cerca de 5-10% dos pacientes com anemia aplástica "adquirida" herdaram **defeitos na telomerase**, enzima necessária para a manutenção e estabilidade dos cromossomos. Supõe-se que o defeito na telomerase induz uma senescência prematura das células primordiais medulares. Além disso, observa-se na medula óssea a presença incomum de telômeros curtos em até 50% dos casos esporádicos, possivelmente como consequência de defeitos ainda não esclarecidos da telomerase ou, ainda, da replicação excessiva das células primordiais, que pode ocasionar senescência celular prematura. Algumas crianças com anemia de Fanconi, um distúrbio hereditário do reparo do DNA, também podem desenvolver aplasia medular.

MORFOLOGIA

A medula óssea na anemia aplástica é marcadamente hipocelular, apresentando mais de 90% do espaço intertrabecular preenchido por células adiposas. A celularidade limitada frequentemente consiste apenas em linfócitos e células plasmáticas. A anemia pode causar alterações gordurosas no fígado. A trombocitopenia e a granulocitopenia podem resultar em hemorragias e infecções bacterianas, respectivamente. A necessidade de transfusões pode eventualmente levar ao desenvolvimento da hemossiderose.

Evolução Clínica

A anemia aplástica pode ocorrer em qualquer idade e em ambos os sexos. A progressão gradual da *anemia* causa o desenvolvimento progressivo de fraqueza, palidez e dispneia. A presença de petéquias e equimoses anuncia frequentemente a ocorrência de *trombocitopenia*. A *granulocitopenia* pode manifestar-se na forma de infecções sem gravidade, que são frequentes e persistentes, ou através da súbita instalação de calafrios, febre e prostração. É importante distinguir a anemia aplástica das anemias causadas por infiltração medular (anemia mielotísica), "leucemia aleucêmica" e doenças granulomatosas, que podem apresentar manifestações clínicas similares, porém são facilmente diferenciadas pelo exame da medula óssea. A anemia aplástica não causa esplenomegalia; se presente, outro diagnóstico deve ser investigado. Tipicamente, os eritrócitos são normocrômicos e normocíticos ou levemente macrocíticos. *Os reticulócitos encontram-se reduzidos* em número (reticulocitopenia).

O prognóstico é imprevisível. A suspensão das drogas em alguns casos leva à remissão, mas esse fato é considerado mais uma exceção do que regra. A forma idiopática possui prognóstico sombrio se não tratada. O transplante de medula óssea é frequentemente curativo, particularmente em pacientes não transfundidos, com idade inferior a 40 anos. As transfusões sensibilizam os pacientes aos aloantígenos, conduzindo a altas taxas de rejeição do enxerto; assim sendo, as transfusões devem ser evitadas em indivíduos elegíveis para transplante de medula óssea. Para o sucesso do transplante é necessário o condicionamento do paciente com altas taxas de radiação imunossupressora ou quimioterapia, reforçando a ideia de que a autoimunidade apresenta um papel importante no desenvolvimento dessa doença. Como previamente mencionado, pacientes nos quais o transplante não é indicado frequentemente apresentam um efeito benéfico após a terapia imunossupressora.

Anemia Mielotísica

A anemia mielotísica é causada pela *infiltração extensiva de medula devido a tumores ou outras lesões*. Encontra-se mais comumente associada ao câncer metastático de pulmão, mama ou próstata. Outros tumores, tuberculose avançada, distúrbios de armazenamento de lipídios e osteoesclerose podem causar um quadro clínico semelhante. As principais manifestações incluem a anemia e a trombocitopenia; em geral, a série de células brancas é menos afetada. Eritrócitos caracteristicamente disformes, alguns *semelhantes a lágrimas*, são observados no sangue periférico. Precursores imaturos de granulócitos e eritrócitos podem também estar presentes (*leucoeritroblastose*) em associação a uma leve leucocitose. O tratamento é dirigido à condição subjacente.

RESUMO

Anemias Causadas por Diminuição da Eritropoese

Anemia Ferropriva

- Causada por hemorragias crônicas ou ingestão inadequada de ferro; resulta na síntese insuficiente de hemoglobina e eritrócitos hipocrômicos e microcíticos

Anemia Causada por Doença Crônica

- Causada por citocinas inflamatórias, as quais aumentam os níveis de hepcidina e, desse modo, sequestram o ferro dentro dos macrófagos, além de suprimir a produção de eritropoetina

Anemia Megaloblástica
- Causada pela deficiência de folato ou vitamina B_{12}, que induz a uma síntese inadequada de timidina e replicação defeituosa do DNA
- Resulta em precursores hematopoéticos anormalmente grandes (megaloblastos), hematopoese ineficaz, anemia macrocítica e pancitopenia (na maioria dos casos)

Anemia Aplástica
- Causada por insuficiência da medula óssea (hipocelularidade) devido a vários fatores, incluindo a exposição a toxinas e radiação, reações idiossincráticas a drogas e vírus, e defeitos herdados na telomerase e no reparo do DNA

Anemia Mielotísica
- Causada pela substituição da medula por processos infiltrativos, como carcinoma metastático e doença granulomatosa
- Induz o aparecimento de precursores imaturos de eritrócitos e granulócitos (leucoeritroblastose) e eritrócitos em forma de lágrima no sangue periférico

POLICITEMIA

Policitemia, ou *eritrocitose*, refere-se a um aumento na concentração de eritrócitos por unidade de volume de sangue periférico, geralmente associado a um aumento na concentração de hemoglobina. A policitemia pode ser *absoluta* (definida como um aumento na massa eritrocitária total) ou *relativa*. A policitemia relativa resulta de qualquer causa de desidratação, como privação de água, vômitos prolongados, diarreia ou uso excessivo de diuréticos. A policitemia absoluta é considerada *primária* quando o aumento da massa eritrocitária resulta de proliferação autônoma dos progenitores eritroides, e *secundária* quando a proliferação excessiva deriva de níveis elevados de eritropoetina. A policitemia primária (policitemia vera) é um distúrbio clonal neoplásico mieloproliferativo explicado adiante neste capítulo. Os aumentos da eritropoetina que originam as formas secundárias da policitemia absoluta apresentam vários fatores causadores (Tabela 11-5).

Tabela 11-5 Classificação Fisiopatológica da Policitemia

Relativa
Redução do volume plasmático (hemoconcentração)
Absoluta
Primária
Proliferação anormal de células primordiais mieloides, níveis normais ou baixos de eritropoetina (policitemia vera); mutações ativadoras do receptor da eritropoetina herdadas (raro)
Secundária
Aumento dos níveis de eritropoetina *Adaptativa*: doença pulmonar, altas altitudes, cardiopatia cianótica *Paraneoplásica*: tumores secretores de eritropoetina (p. ex., carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular, hemangioblastoma cerebelar) *Sub-reptício*: atletas de provas de resistência

DISTÚRBIOS DOS LEUCÓCITOS

Os distúrbios dos glóbulos brancos (leucócitos) incluem deficiências (leucopenias) e proliferações, que podem ser reativas ou neoplásicas. A proliferação reativa em resposta a uma doença primária, geralmente microbiana, é comum. Distúrbios neoplásicos, apesar de menos comuns, são mais ameaçadores: eles causam aproximadamente 9% de todas as mortes por câncer em adultos e o surpreendente índice de 40% em crianças menores de 15 anos de idade.

Em seguida são apresentadas breves descrições de algumas condições não neoplásicas, assim como considerações mais detalhadas acerca das proliferações malignas dos leucócitos.

DISTÚRBIOS NÃO NEOPLÁSICOS DOS LEUCÓCITOS

Leucopenia

A leucopenia resulta mais comumente de um decréscimo dos granulócitos, os glóbulos brancos circulantes mais prevalentes. As linfopenias são menos comuns; encontram-se associadas a raras doenças congênitas de imunodeficiência, infecção avançada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e tratamento com altas doses de corticosteroides. Somente as leucopenias mais comuns que afetam os granulócitos serão discutidas aqui.

Neutropenia/Agranulocitose

Uma redução no número de granulócitos no sangue é conhecida como *neutropenia* ou, quando grave, como *agranulocitose*. Os indivíduos com neutropenia são suscetíveis a infecções bacterianas e fúngicas, podendo ser fatais. O risco de infecção aumenta acentuadamente à medida que a contagem de neutrófilos torna-se inferior a 500 células/μL.

PATOGENIA

Os mecanismos que causam a neutropenia podem ser classificados em duas amplas categorias:
- **Produção de granulócitos ineficaz**. Reduções clínicas importantes na granulopoese são frequentemente causadas pela insuficiência medular (como ocorre na anemia aplástica), substituição extensa da medula por um tumor (como nas leucemias) ou quimioterapia para tratamento de câncer. Alternativamente, algumas neutropenias são isoladas, afetando apenas a diferenciação de precursores comprometidos com a linhagem granulocítica. As formas de neutropenia são mais frequentemente causadas por certas drogas ou, de modo menos comum, pela proliferação neoplásica de células T citotóxicas e células *natural killer* (NK).
- **Destruição acelerada dos granulócitos**. Pode ser encontrada com o dano imunomediado (desencadeada em alguns casos por drogas) ou em infecções maciças por bactérias, fungos ou riquétsias devido à utilização periférica aumentada. A esplenomegalia também pode causar o sequestro e a remoção acelerada de neutrófilos.

MORFOLOGIA

As alterações anatômicas na medula óssea dependem da base subjacente da neutropenia. Quando causada por destruição excessiva dos neutrófilos ou granulopoese ineficaz, **a medula pode ser hipercelular**, como ocorre na anemia megaloblástica. Por outro lado, **agentes como drogas que causam neutropenia o fazem através da supressão da granulocitopoese**, reduzindo assim o número de precursores granulocíticos. A eritropoese e a megacariopoese podem ser normais se o agente responsável especificamente afetar os granulócitos, contudo a maioria das drogas mielotóxicas reduz os elementos medulares de todas as linhagens.

Características Clínicas

Os sintomas iniciais frequentemente incluem mal-estar, calafrios e febre, seguidos, sucessivamente, por marcante fraqueza e fatigabilidade. As infecções constituem o principal problema. Normalmente apresentam-se como úlceras, lesões necrosantes na gengiva, assoalho bucal, mucosa bucal, faringe ou outras regiões dentro da cavidade oral (angina agranulocítica). Devido à deficiência de leucócitos, essas lesões geralmente contêm grandes massas ou camadas de microrganismos. Além da remoção da droga ofensora e controle da infecção, os esforços de tratamento podem também incluir o fator estimulador de colônias de granulócitos, que estimula a produção de neutrófilos pela medula óssea.

Leucocitose Reativa

Um aumento no número de leucócitos no sangue é comum em uma variedade de estados inflamatórios causados por estímulos microbiológicos e não microbiológicos. As leucocitoses são relativamente não específicas e classificadas de acordo com a série específica de célula branca que é afetada (Tabela 11-6). Como discutido adiante, em alguns casos a leucocitose reativa pode simular uma leucemia. Essas *reações "leucemoides"* devem ser diferenciadas de verdadeiras malignidades dos leucócitos. A mononucleose infecciosa merece consideração especial porque origina uma síndrome distinta associada à linfocitose.

Mononucleose Infecciosa

A mononucleose infecciosa é uma doença aguda, autolimitada, de adolescentes e jovens adultos, causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV), membro da família do herpesvírus. A infecção é caracterizada por (1) febre, garganta inflamada e linfadenite generalizada, e (2) linfocitose de células T CD8+ ativadas. Vale ressaltar que a infecção por citomegalovírus induz uma síndrome similar que pode ser diferenciada somente por resultados sorológicos.

O EBV é ubíquo em todas as populações humanas. Nos países em desenvolvimento, a infecção pelo EBV na infância precoce é praticamente universal. Nessa idade, a doença sintomática é incomum e, apesar de os hospedeiros infectados desenvolverem uma resposta imune (descrita adiante), mais da metade continua a liberar o vírus. Por outro lado, nos países desenvolvidos com melhores padrões de higiene, a infecção geralmente ocorre tardiamente, na adolescência ou no início da vida adulta. Por motivos ainda obscuros, apenas cerca de 20% das pessoas saudáveis soropositivas nos países desenvolvidos liberam o vírus e somente cerca de 50% daquelas expostas ao vírus adquirem a infecção.

Tabela 11-6 Causas da Leucocitose

Leucocitose Neutrofílica
Infecções bacterianas agudas (particularmente aquelas causadas por microrganismos piogênicos); inflamação estéril provocada, por exemplo, por necrose tecidual (infarto do miocárdio, queimaduras)
Leucocitose Eosinofílica (Eosinofilia)
Distúrbios alérgicos com asma, febre do feno, doenças cutâneas alérgicas (p. ex., pênfigo, dermatite herpetiforme); infestações parasitárias; reações a drogas; certas neoplasias malignas (p. ex., doença de Hodgkin e alguns linfomas não Hodgkin); distúrbios vasculares em doenças do colágeno e algumas vasculitides; doença ateroembólica (transitória)
Leucocitose Basofílica (Basofilia)
Rara, geralmente indicativa de doença mieloproliferativa (p. ex., leucemia mielógena crônica)
Monocitose
Infecções crônicas (p. ex., tuberculose), endocardite bacteriana, riquetsiose e malária; lesões vasculares em doenças do colágeno (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico); e doenças intestinais inflamatórias (p. ex., colite ulcerativa)
Linfocitose
Acompanha a monocitose em muitos distúrbios associados à estimulação imunológica crônica (p. ex., tuberculose, brucelose); infecções virais (p. ex., hepatite A, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr); infecção por *Bordetella pertussis*

PATOGENIA

A transmissão para uma pessoa "muito íntima" soronegativa normalmente envolve contato oral direto. Acredita-se (porém ainda não foi comprovado) que o vírus inicialmente infecta as células epiteliais da orofaringe e então se espalha para o tecido linfoide subjacente (tonsilas e adenoides), onde as células B maduras são infetadas. Em uma minoria de células, a infecção é lítica, levando à replicação viral e lise celular eventual, acompanhadas de liberação de virions. Na maioria das células, contudo, a infecção não é produtiva, e o vírus persiste em forma latente como um epissoma extracromossômico. **As células B que estão infectadas de forma latente pelo EBV sofrem ativação policlonal e proliferam**, como resultado da ativação de várias proteínas do EBV (Capítulo 5). Essas células se disseminam na circulação e secretam anticorpos com várias especificidades, incluindo os bem-conhecidos anticorpos heterófilos anti-hemácias de carneiro, que são detectados em testes diagnósticos para mononucleose. Durante infecções agudas, o EBV é eliminado na saliva; não se sabe se a fonte desses virions são as células epiteliais da orofaringe ou as células B.

Uma resposta imune normal é extremamente importante no controle da proliferação das células B infectadas por EBV e na disseminação do vírus. No início do processo infeccioso são formados anticorpos IgM contra os antígenos do capsídeo viral. Posteriormente, a resposta sorológica se altera para a produção de anticorpos IgG, que persistem por toda a vida. As células citotóxicas T CD8+ e as células NK são as mais importantes no controle da proliferação das células B-EBV positivas. **Células T citotóxicas vírus-específicas aparecem na circulação como linfócitos atípicos, um achado característico da mononucleose aguda.** Ao contrário, em pessoas saudáveis, as respostas humorais e celulares ao

EBV, completamente desenvolvidas, atuam como freios da disseminação viral. Entretanto, na maioria dos casos, pequeno número de células B infectadas pelo EBV de forma latente escapa do sistema imune e persiste durante toda a vida do paciente. Como descrito adiante, o comprometimento da imunidade das células T do hospedeiro pode ter consequências desastrosas.

MORFOLOGIA

As principais alterações envolvem sangue, linfonodos, baço, fígado, sistema nervoso central e, ocasionalmente, outros órgãos. O sangue periférico evidencia **leucocitose**; a contagem total de leucócitos geralmente varia de 12.000-18.000 células/μL. Tipicamente mais da metade dessas células é de **linfócitos atípicos** grandes, com 12-16 μm de diâmetro, caracterizados por um núcleo oval edentado ou dobrado e citoplasma abundante com poucos grânulos azurófilos (Fig. 11-12). Esses linfócitos atípicos, suficientemente distintos para evidenciar o diagnóstico, são principalmente células T CD8+.

A **linfadenopatia** é comum e sobretudo mais proeminente nas regiões cervicais posteriores, axilares e inguinais. Ao exame histológico, os linfonodos aumentados são inundados por linfócitos atípicos, que ocupam as áreas paracorticais (células T). Poucas células semelhantes às células de Reed-Sternberg, características da doença de Hodgkin, são frequentemente observadas. Por causa desses aspectos atípicos, às vezes testes especiais são necessários para a distinção entre o linfoma e as alterações reativas da mononucleose.

O **baço** está aumentado na maioria dos casos, pesando entre 300-500 g e exibindo infiltração maciça de linfócitos atípicos. Como resultado desse rápido aumento do tamanho esplênico e da infiltração das trabéculas e cápsula pelos linfócitos, esses baços são frágeis e vulneráveis à ruptura, mesmo após pequeno trauma.

Linfócitos atípicos geralmente também infiltram as áreas portal e sinusoides do **fígado**. Células apoptóticas espalhadas ou focos de necrose parenquimatosa associados ao infiltrado linfocítico podem também estar presentes — um quadro que pode ser difícil de distinguir daquele observado em outras formas de hepatite viral.

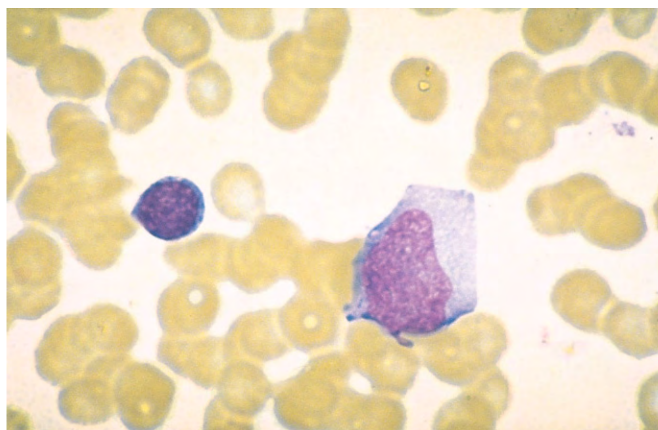


Figura 11-12 Linfócitos atípicos na mononucleose infecciosa — esfregaço de sangue periférico. A célula da *esquerda* é um linfócito pequeno normal em repouso com núcleo compacto e citoplasma escasso. Ao contrário, o linfócito atípico da *direita* apresenta citoplasma abundante e núcleo grande com a cromatina dispersa.

Características Clínicas

Embora a mononucleose se apresente classicamente com febre, dor de garganta, linfadenite e as demais manifestações já mencionadas, sintomas atípicos não são incomuns. Em alguns casos observa-se pouca ou nenhuma febre e apenas fadiga e linfadenopatia, levantando o espectro de linfoma; febre de origem desconhecida, não associada à linfadenopatia ou a outros achados localizados; hepatite difícil de distinguir de uma das síndromes virais hepatotrópicas (Capítulo 15); ou exantema febril semelhante à rubéola. Em última análise, o diagnóstico depende dos seguintes achados, em ordem crescente de especificidade: (1) linfocitose com os característicos linfócitos atípicos no sangue periférico, (2) uma reação de anticorpos heterófilos positiva (monoteste) e (3) título elevado de anticorpos específicos contra antígenos do EBV (antígenos do capsídeo viral, antígenos precoces ou antígeno nuclear do Epstein-Barr). Na maioria dos pacientes, a mononucleose remite dentro de 4-6 semanas, mas, às vezes, a fadiga dura mais tempo. Ocasionalmente, uma ou mais complicações podem sobrevir. Talvez a mais comum seja a disfunção hepática associada à icterícia, elevação dos níveis das enzimas hepáticas, alteração do apetite e, raramente, até mesmo insuficiência hepática. Outras complicações atingem o sistema nervoso, rins, medula óssea, pulmões, olhos, coração e baço (incluindo a ruptura esplênica fatal).

O EBV é um potente vírus transformador que participa da patogenia de várias malignidades humanas, inclusive de muitos tipos de linfomas de células B (Capítulo 5). Uma séria complicação nos indivíduos com a imunidade por células T deficiente (como em transplantados de órgãos e medula óssea, e indivíduos infectados pelo HIV) consiste na proliferação descontrolada das células B induzida pelo EBV. Esse processo pode ser iniciado por infecção aguda ou pela reativação da infecção latente de células B, geralmente começando como proliferação policlonal que se transforma em linfoma monoclonal de células B ao longo do tempo. A reconstituição da imunidade (p. ex., pela suspensão de drogas imunossupressoras) às vezes é suficiente para causar a regressão completa da proliferação das células B, que é uniformemente fatal se não tratada.

A importância das células T e NK no controle da infecção pelo EBV é evidenciada pela síndrome proliferativa ligada ao X, uma rara imunodeficiência hereditária caracterizada por resposta imune ineficaz ao EBV. A maioria dos meninos afetados apresenta mutações no gene *SH2D1A*, responsável pela codificação de uma proteína de sinalização que participa da ativação das células T e NK, e também da produção de anticorpos. Em mais de 50% dos casos, o EBV causa infecção aguda conclusiva geralmente fatal. Outros sucumbem a linfomas ou infecções relacionadas com a hipogamaglobulinemia, cujas bases ainda não estão esclarecidas.

Linfadenite Reativa

Infecções e estímulos não microbianos frequentemente ativam as células imunes em repouso nos linfonodos, que atuam como barreiras de defesa. Qualquer resposta imune contra antígenos estranhos pode conduzir a um aumento dos linfonodos (linfadenopatia). As infecções que causam a linfadenite são variadas e numerosas, e podem ser agudas ou crônicas. Na maioria das situações, a aparência histológica da reação do linfonodo não é específica. Uma forma um pouco distinta de linfadenite que ocorre na doença da arranhadura do gato é descrita separadamente adiante.

Linfadenite Inespecífica Aguda

Essa forma de linfadenite pode ser isolada a um grupo de linfonodos que drenam uma infecção local ou apresentar-se de forma generalizada, como nas infecções sistêmicas ou condições inflamatórias.

MORFOLOGIA

Os linfonodos inflamados na linfadenite inespecífica aguda tornam-se tumefatos, vermelho-acinzentados e ingurgitados. Histologicamente, observam-se **grandes centros germinativos** contendo numerosas figuras de mitose. Quando microrganismos piogênicos constituem a causa, verifica-se a presença de um infiltrado neutrofílico ao redor dos folículos e no interior dos seios linfoides. Nas infecções graves, os centros dos folículos linfoides podem sofrer necrose, levando à formação de um abscesso.

Os linfonodos afetados são moles e podem tornar-se flutuantes se a formação do abscesso for extensa. A pele subjacente é frequentemente vermelha e pode desenvolver seios de drenagem. Após o controle da infecção, os linfonodos podem adquirir novamente aparência normal de "repouso" ou, se danificados, desenvolver cicatrizes.

Linfadenite Inespecífica Crônica

Dependendo do agente causador, a linfadenite inespecífica crônica pode assumir três padrões: hiperplasia folicular, hiperplasia paracortical ou histiocitose sinusal.

MORFOLOGIA

Hiperplasia Folicular. Esse padrão se desenvolve a partir de infecções ou processos inflamatórios que ativam as células B, as quais migram para os folículos de células B e originam a **reação folicular (ou do centro germinativo)**. Os folículos reativos apresentam numerosas células B ativadas, células T dispersas, macrófagos fagocíticos contendo fragmentos nucleares (macrófagos com corpúsculos tingíveis) e uma rede de células dendríticas foliculares apresentadoras de antígeno. As causas da hiperplasia folicular incluem **artrite reumatoide**, **toxoplasmose** e estágio inicial da **infecção por HIV**. Essa forma de linfadenite pode ser confundida, morfologicamente, com o linfoma folicular (discutido adiante). Achados que favorecem o diagnóstico dessa forma de linfadenite incluem (1) a preservação da arquitetura do linfonodo, (2) a variação na forma e no tamanho dos centros germinativos, (3) a presença de uma miscelânea de centros germinativos de linfócitos com várias formas e tamanhos, e (4) a presença de atividade fagocítica e mitótica proeminente nos centros germinativos.

Hiperplasia Paracortical. Esse padrão é causado por reações imunes envolvendo as **regiões de células T** do linfonodo. Quando ativadas, as células T parafoliculares se transformam em grandes imunoblastos com marcante atividade proliferativa, que podem suprimir os folículos de células B. A hiperplasia paracortical é encontrada em **infecções virais** (como pelo EBV), após certas **vacinações** (p. ex., varíola) e reações imunes induzidas por **drogas** (particularmente a fenitoína).

Histiocitose Sinusal. Esse padrão reativo é caracterizado pela distensão e proeminência dos sinusoides linfáticos, resultante da marcante **hipertrofia das células endoteliais de revestimento** e do **infiltrado de macrófagos (histiócitos)**. É frequentemente encontrado nos linfonodos que drenam regiões cancerosas e pode representar uma resposta imune contra o tumor ou seus produtos.

Doença da Arranhadura do Gato

A doença da arranhadura do gato é uma linfadenite autolimitada causada pela bactéria *Bartonella henselae*. É essencialmente uma doença da infância; 90% dos pacientes têm idade inferior a 18 anos. Suas manifestações incluem a linfadenopatia regional, frequentemente na axila e no pescoço. O aumento nodal surge aproximadamente duas semanas após a arranhadura do felino ou, menos comumente, após lesão por farpa ou espinho. Às vezes, um nódulo inflamatório, vesícula ou escara é visível no local de lesão da pele. Na maioria dos pacientes, o aumento do linfonodo regride dentro de um período de 2-4 meses. Encefalite, osteomielite ou trombocitopenia podem surgir em casos raros.

MORFOLOGIA

As alterações linfonodais na doença da arranhadura do gato são bem características. Inicialmente há a formação de granulomas semelhantes aos do tipo sarcoide, mas eles em seguida sofrem necrose central associada a um infiltrado de neutrófilos. Esses **granulomas necrosantes, irregulares e semelhantes a estrelas** se assemelham àqueles observados em um pequeno número de outras infecções, como no linfogranuloma venéreo. O micróbio é extracelular e pode ser visualizado através de colorações pela prata. O diagnóstico baseia-se na história de exposição a gatos, nos achados clínicos característicos, no resultado positivo dos testes sorológicos para detecção de anticorpos contra *Bartonella* e nas alterações morfológicas específicas dos linfonodos.

PROLIFERAÇÕES NEOPLÁSICAS DOS LEUCÓCITOS

Os tumores são os distúrbios mais importantes dos leucócitos. Eles podem ser divididos em três grandes categorias de acordo com a origem das células tumorais:

- As *neoplasias linfoides* incluem os linfomas não Hodgkin (LNHs), linfomas de Hodgkin, leucemias linfocíticas, neoplasias de células plasmáticas e distúrbios relacionados. Em muitos casos, os tumores são compostos de células semelhantes àquelas de um estágio normal da diferenciação dos linfócitos, aspecto utilizado como um dos critérios para a classificação desses distúrbios.
- As *neoplasias mieloides* surgem a partir de células progenitoras que originam os elementos celulares do sangue: granulócitos, eritrócitos e plaquetas. As neoplasias mieloides ainda podem ser classificadas em três subcategorias bastante distintas: *leucemias mieloides agudas*, nas quais células progenitoras imaturas se acumulam na medula óssea; *distúrbios mieloproliferativos*, nos quais o aumento inadequado da produção dos elementos sanguíneos induz uma contagem elevada das células do sangue; e *síndromes mielodisplásicas*, que se encontram tipicamente associadas à hematopoese ineficaz e citopenias.

- As *neoplasias histiocíticas* incluem as lesões proliferativas de macrófagos e células dendríticas. O espectro de distúrbios neoplásicos das células de Langerhans *(histiocitoses de células de Langerhans)* merece destaque especial.

Neoplasias Linfoides

As numerosas neoplasias linfoides apresentam ampla variação na sua apresentação clínica e comportamento, e portanto são sempre desafiadoras, tanto para estudantes quanto para clínicos. Algumas se manifestam caracteristicamente como *leucemias*, com envolvimento da medula óssea e do sangue periférico. Outras apresentam tendência de se manifestar como *linfomas*, tumores que produzem massas nos linfonodos ou em outros tecidos. *Tumores de células plasmáticas* (*plasmócitos*) geralmente surgem nos ossos e se manifestam como massas distintas, causando sintomas sistêmicos relacionados com a produção completa ou parcial de imunoglobulina monoclonal. Enquanto essas tendências refletem os nomes dados a essas entidades, na realidade todas as neoplasias linfoides apresentam potencial de se disseminar para os linfonodos e vários outros tecidos do corpo, especialmente o fígado, o baço, a medula óssea e o sangue periférico. *Devido à sobreposição dos comportamentos clínicos, as diversas neoplasias linfoides podem ser diferenciadas com certeza apenas através das características morfológicas e moleculares das células tumorais.* Dito de outro modo, para fins de diagnóstico e prognóstico, é mais importante focar o tipo de célula tumoral do que a sua localização no paciente.

Dois grupos de linfomas são reconhecidos: *linfomas de Hodgkin* e *linfomas não Hodgkin*. Apesar de ambos se originarem, na maioria dos casos, de tecidos linfoides, o linfoma de Hodgkin se diferencia pela presença de distintas células gigantes de Reed-Sternberg (ver adiante), que são normalmente muito ultrapassadas em número por células inflamatórias não neoplásicas. O comportamento biológico e o tratamento clínico dos linfomas de Hodgkin diferem daqueles dos LNHs, tornando sua distinção de grande importância clínica e prática.

Historicamente, poucas áreas da patologia evocam tantas controvérsias e confusões quanto à classificação das neoplasias linfoides, que por sua vez é praticamente inevitável considerando-se a complexidade intrínseca do sistema imune, do qual elas se originam. Entretanto, muitos progressos foram realizados nas últimas décadas, e um grupo de trabalho internacional composto de patologistas, biólogos moleculares e clínicos funcionários da Organização Mundial de Saúde (OMS) formulou um esquema de classificação amplamente aceito baseado em uma combinação de aspectos morfológicos, fenotípicos, genotípicos e clínicos. Como base para a discussão subsequente dessa classificação, alguns princípios relevantes devem ser considerados:

- Os tumores de células B e T normalmente são compostos de células que são aprisionadas em um estágio específico da sua diferenciação normal ou derivadas dele (Fig. 11-13). O diagnóstico e a classificação desses tumores baseiam-se principalmente em testes (imuno-histoquímica ou citometria de fluxo) que detectam antígenos específicos de determinadas linhagens (p. ex., marcadores de célula B, célula T e célula NK) e marcadores de maturidade. Por convenção, muitos desses marcadores são identificados de acordo com o seu número do grupo (*cluster*) de diferenciação (CD).
- Os linfomas mais comuns são derivados de centros germinativos ou pós-centros germinativos de células B. Chegou-se a essa conclusão a partir de análises moleculares que demonstraram que a maioria dos linfomas de células B havia sofrido hipermutação somática, uma atividade exclusiva das células B confinadas no centro germinativo. As células B dos centros germinativos normais também sofrem mudança de classe de imunoglobulina, um evento que permite às células B expressarem outras imunoglobulinas além da IgM. A mudança de classe e a hipermutação somática são formas propensas a erro de instabilidade genômica regulada, que parecem colocar as células B dos centros germinativos em risco elevado de mutações potencialmente transformadoras. De fato, muitas das translocações cromossômicas recorrentes observadas nas malignidades de células B maduras envolvem os *loci* de imunoglobulinas e aparentam derivar de erros que ocorrem durante tentativas de eventos de recombinação dos genes das imunoglobulinas. Sob esse aspecto, é interessante que as células T maduras, que são genomicamente estáveis, originam linfomas incomuns e somente raramente apresentam translocações cromossômicas envolvendo os *loci* do receptor de células T.
- Todas as neoplasias linfoides derivam de uma única célula transformada e são, portanto, monoclonais. Como descrito no Capítulo 4, durante a diferenciação de células precursoras B e T ocorre um rearranjo somático de seus genes dos receptores de antígenos, desse modo assegurando que cada linfócito produza apenas um único e singular receptor antigênico. Como o rearranjo gênico dos receptores de antígeno praticamente sempre precede a transformação, as células filhas derivadas de um dado progenitor maligno compartilham a mesma configuração genética do receptor de antígeno e sintetizam proteínas receptoras de antígeno idênticas (imunoglobulinas ou receptores de células T). Por essa razão, a análise dos genes do receptor antigênico e seus produtos proteicos pode ser utilizada para diferenciar neoplasias monoclonais de processos reativos policlonais.
- As neoplasias linfoides frequentemente interrompem a função imune normal. Tanto a imunodeficiência (como é evidenciado pela suscetibilidade a infecções) quanto a autoimunidade podem ser observadas, às vezes no mesmo paciente. Ironicamente, pacientes com imunodeficiência herdada ou adquirida apresentam alto risco de desenvolvimento de certas neoplasias linfoides, particularmente aquelas associadas à infecção pelo EBV.
- Apesar de os LNHs frequentemente se encontrarem em um sítio tecidual específico, ensaios moleculares sensíveis geralmente mostram ampla disseminação do tumor no momento do diagnóstico. Como resultado, com poucas exceções, somente as terapias sistêmicas são curativas. Por outro lado, o linfoma de Hodgkin frequentemente surge em um único local e se espalha de maneira previsível para os grupos de linfonodos contíguos. Por essa razão, no início do seu curso, este é tratado às vezes apenas por terapia local.

A classificação da OMS para as neoplasias linfoides considera a morfologia, a célula de origem (determinada por imunofenotipagem), aspectos clínicos e genótipo (p. ex., cariótipo, presença de genomas virais) de cada entidade. Ela abrange todas as neoplasias linfoides, incluindo as leucemias e o mieloma múltiplo, e as separa através da origem em três categorias principais: (1) tumores de células B, (2) tumores de células T e células NK e (3) linfoma de Hodgkin.

Uma versão atualizada da classificação da OMS para as neoplasias linfoides é apresentada na Tabela 11-7. Como pode ser observado, as entidades de diagnóstico são numerosas. Os subgrupos de neoplasias a seguir serão focados aqui:

- Linfoma/leucemia linfoblástica de células B e T precursoras — comumente chamada de leucemia linfoblástica aguda (LLA)
- Leucemia linfocítica crônica/linfoma de pequenos linfócitos

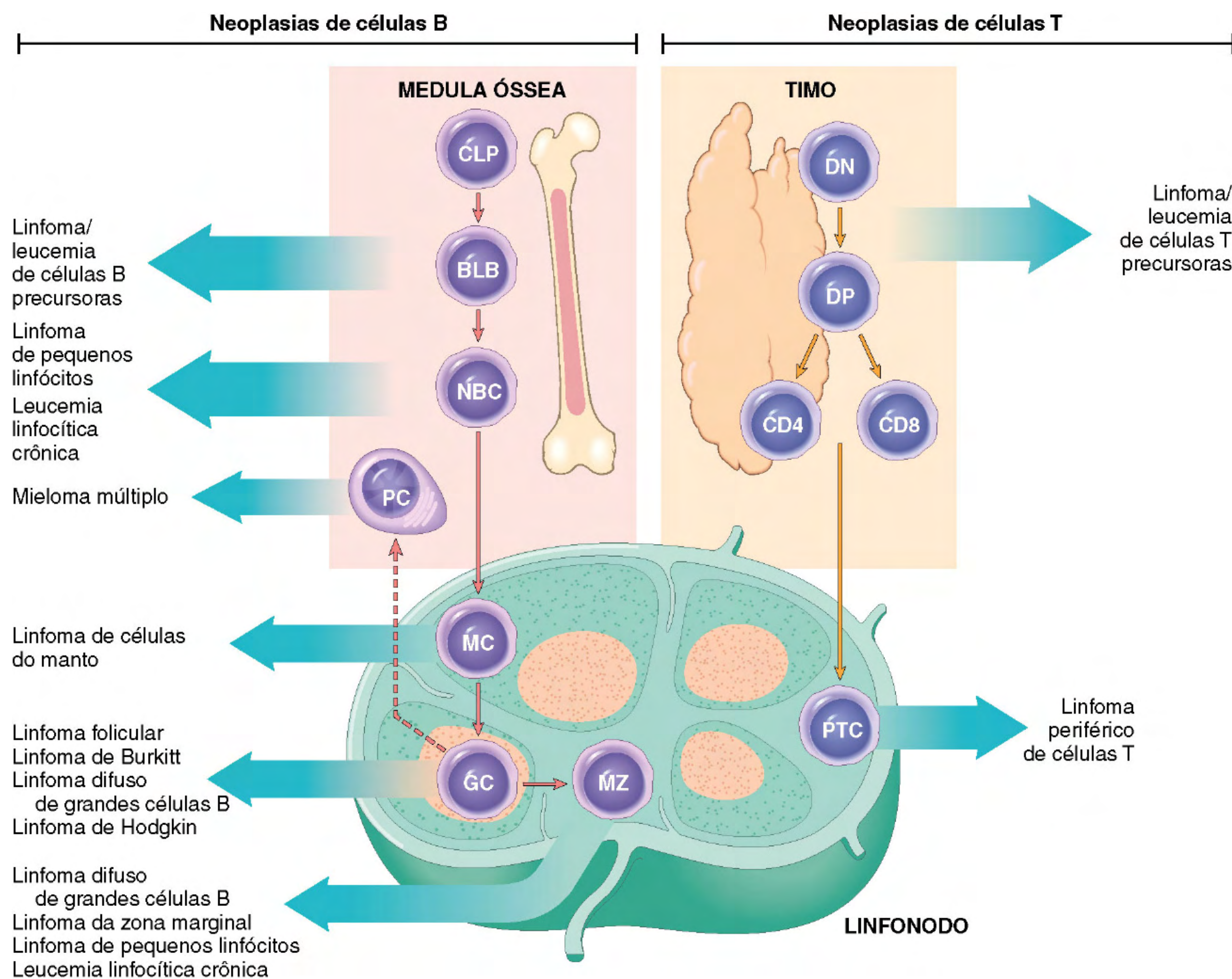


Figura 11-13 Origem das neoplasias linfoides. Observam-se os estágios da diferenciação das células B e T, das quais emergem tumores específicos e linfoides. BLB, linfoblasto pré-B; CLP, precursor linfoide comum; DN, células pró-T CD4-/CD8- (duplo-negativa); DP, célula pré-T CD4+/CD8+ (duplo-positiva); GC, células B do centro germinativo; Mc, células B da zona do manto; MZ, células B da zona marginal; NBC, célula B *naive*; PC, plasmócito; PTC, células T periféricas.

- Linfoma folicular
- Linfoma de células do manto
- Linfoma difuso de grandes células B
- Linfoma de Burkitt
- Mieloma múltiplo e tumores relacionados com os plasmócitos
- Linfoma de Hodgkin

Essas neoplasias juntas constituem mais de 90% dos tumores linfoides diagnosticados nos Estados Unidos.

As características proeminentes das leucemias linfoides mais comuns, linfomas não Hodgkin e tumores plasmocitários estão resumidas na Tabela 11-8. Os linfomas de Hodgkin serão discutidos adiante. Também foram incluídas na discussão a seguir algumas das entidades menos comuns que possuem aspectos clínico-patológicos que as distinguem.

Leucemia Linfoblástica Aguda/Linfoma Linfoblástico

A leucemia linfoblástica aguda (LLA) e o linfoma linfoblástico são tumores agressivos, constituídos de linfócitos imaturos (linfoblastos), observados predominantemente em crianças e jovens adultos. Os vários tipos de tumores linfoblásticos são morfologicamente indistinguíveis e frequentemente causam sinais e sintomas similares, sendo tratados praticamente do mesmo modo. Por conseguinte, esses tumores serão considerados juntos.

Do mesmo modo que os precursores de células B normalmente se desenvolvem na medula óssea, os tumores de células pré-B geralmente se manifestam na medula óssea e no sangue periférico como leucemias. Similarmente, os tumores de células pré-T comumente se manifestam como massas envolvendo o timo, local normal de diferenciação inicial das células T. Entretanto, os "linfomas" de células pré-T frequentemente progridem de modo rápido para um quadro leucêmico, enquanto outros tumores de células pré-T parecem afetar somente a medula em um momento inicial. *Por isso, geralmente tanto os tumores de células pré-B quanto os de células pré-T apresentam as características clínicas da LLA em algum momento durante sua evolução.* Como grupo, as LLAs constituem 80% das leucemias infantis, com sua maior incidência aos quatro anos de idade, e a maioria dos casos origina-se das células B. Os tumores de células pré-T são mais comuns em pacientes do sexo masculino na faixa de 15-20 anos de idade.

A patogenia, os achados laboratoriais e os aspectos clínicos da LLA assemelham-se aos observados na leucemia mieloide aguda (LMA), outro tipo de leucemia aguda também importante. Devido as suas similaridades, os aspectos comuns às leucemias agudas serão vistos primeiro, seguidos da discussão daqueles específicos da LLA.

Tabela 11-7 Classificação das Neoplasias Linfoides de acordo com a OMS*

Neoplasias de Células B Precursoras
Linfoma/leucemia de células B precursoras (LLA-B)
Neoplasias de Células B Periféricas
Leucemia linfocítica crônica de células B(LLC)/*linfoma de pequenos linfócitos (LPL)* Leucemia pró-linfocítica de células B
Linfoma linfoplasmocítico
Linfoma de células do manto
Linfoma folicular
Linfoma extranodal da zona marginal
Linfoma esplênico e nodal da zona marginal
Leucemia de células pilosas
Plasmocitoma/mieloma de plasmócitos
Linfoma difuso de grandes células B (vários subtipos)
Linfoma de Burkitt
Neoplasias de Células T Precursoras
Linfoma/leucemia de células T precursoras (LLA-T)
Neoplasias de Células T/Células *Natural Killer* Periféricas
Leucemia pró-linfocítica de células T
Leucemia linfocítica granular de células T
Micose fungoide/síndrome de Sézary
Linfoma de células T periféricas, não especificado
Linfoma angioimunoblástico de células T
Linfoma anaplástico de células grandes
Linfoma de células T intestinal
Linfoma de células T tipo paniculite
Linfoma de células T $\gamma\delta$ tipo hepatoesplênico
Leucemia/linfoma de células T adultas
Linfoma de células T/NK extranodal
Leucemia de células NK agressivo
Linfoma de Hodgkin
Esclerose nodular
Celularidade mista
Rico em linfócitos
Depleção de linfócitos
Predominância de linfócitos, nodular

*Entradas em itálico correspondem aos tumores linfoides mais comuns.
NK, *natural killer*; OMS, Organização Mundial da Saúde.

PATOGENIA

O principal efeito patogênico observado na leucemia aguda e no linfoma linfoblástico consiste no bloqueio da diferenciação. Essa "parada no processo de maturação" deriva de **mutações adquiridas em fatores de transcrição específicos que regulam a diferenciação de progenitores imaturos linfoides ou mieloides**. A diferenciação normal das células B, células T e mieloides é regulada por diferentes fatores de transcrição específicos da linhagem; portanto, os genes de fatores de transcrição mutados que são observados nas leucemias agudas derivados de cada uma dessas linhagens são únicos. Os genes mutados de fatores de transcrição mais comuns são *TELI*, AMLI, *E2A*, *PAX5* e *EBF* em todas as LLAs originadas de células B (LLAs-B) e *TALI* e *NOTCHI* em LLAs de células T (LLAs-T).

As leucemias agudas estão também associadas às mutações adquiridas complementares que permitem a proliferação das células tumorais de modo independente de fatores de crescimento. Nas LLAs-B, uma das mutações mais importantes desse tipo consiste na fusão dos genes *BCR-ABL* criada pela translocação 9;22 (o chamado cromossomo Filadélfia, devido à cidade onde foi descoberto). Como discutido adiante, a mesma translocação é também encontrada na leucemia mieloide crônica (LMC). A fusão do gene *BCR-ABL* codifica uma tirosina-quinase BCR-ABL que constitutivamente ativa as mesmas vias normalmente estimuladas por fatores de crescimento. Alguns LLAs-T estão associados a uma diferente fusão do gene ABL, *NUP214-ABL*, que apresenta uma consequência funcional similar à do *BCR-ABL*.

Em tumores que se manifestam como "leucemias", blastos que se acumulam na medula suprimem o crescimento de células hematopoéticas normais através do seu deslocamento físico e outros mecanismos ainda não completamente esclarecidos. Eventualmente, essa supressão produz insuficiência da medula óssea, a qual é responsável pelas principais manifestações clínicas observadas. O alvo terapêutico, portanto, é a redução do clone leucêmico suficiente para permitir a retomada da hematopoese normal.

Características Clínicas das Leucemias Agudas

As leucemias agudas apresentam as seguintes características:

- *Início súbito e intempestivo*. A maioria dos pacientes apresenta-se para cuidados médicos dentro de três meses após o início dos sintomas.
- *Sinais e sintomas clínicos relacionados com a supressão da função medular*, incluindo fadiga (decorrente da anemia), febre (refletindo infecções resultantes da neutropenia) e sangramento (petéquias, equimoses, epistaxe e sangramento gengival) secundário a trombocitopenia.
- *Dor e hipersensibilidade óssea*, resultantes da expansão medular e infiltração do subperiósteo.
- *Linfadenopatia generalizada, esplenomegalia e hepatomegalia devidas à disseminação das células leucêmicas.* Elas são mais pronunciadas na LLA do que na LMA.
- *Manifestações do sistema nervoso central*, incluindo cefaleia, vômitos e paralisia dos nervos, resultam da disseminação meníngea. São mais frequentes em crianças do que em adultos, como também mais observadas na LLA do que na LMA.

Achados Laboratoriais nas Leucemias Agudas

O diagnóstico da leucemia aguda baseia-se na identificação de blastos. Algumas vezes, o sangue periférico não apresenta blastos (leucemia aleucêmica); nesses casos, o diagnóstico pode ser confirmado somente pelo exame da medula espinhal.

A contagem de células brancas é variável; pode ser maior que 100.000 células/μL, porém em cerca de metade dos pacientes é menor que 10.000 células/μL. A anemia está praticamente sempre presente, e a contagem de plaquetas normalmente é inferior a 100.000/μL. A neutropenia é outro achado comum.

MORFOLOGIA

Devido às diferentes respostas aos agentes terapêuticos, é de suma importância, na prática, distinguir a LLA da LMA. Por definição, na LLA os blastos compõem mais de 25% da celularidade medular. Nas colorações Wright-Giemsa, os linfoblastos apresentam cromatina relativamente condensada, um ou dois nucléolos e citoplasma agranular escasso (Fig. 11-14, A), enquanto os mieloblastos apresentam núcleo com a cromatina mais fina e mais citoplasma, frequentemente contendo grânulos (Fig. 11-14, B). Os linfoblastos geralmente também apresentam grânulos citoplasmáticos de glicogênio, que são ácido-periódico-Schiff positivos, enquanto os mieloblastos são frequentemente peroxidase-positivos.

Tabela 11-8 Características das Leucemias Linfoides, Linfomas Não Hodgkin e Tumores Plasmocitários mais Comuns

Entidade Clínica	Frequência	Morfologia Proeminente	Imunofenótipo	Comentários
Linfoma/leucemia linfoblástica de células B precursoras	85% das leucemias agudas da infância	Linfoblastos com contornos nucleares irregulares, cromatina condensada, nucléolo pequeno e citoplasma escasso e agranular	Células B imaturas que expressam TdT+ (CD19+, expressão variável de outros marcadores de células B)	Normalmente se manifesta como leucemia aguda; menos comum em adultos; prognóstico é previsto pelo cariótipo
Linfoma/leucemia de células T precursoras	15% das leucemias agudas na infância; 40% dos linfomas na infância	Idêntica a linfoma/leucemia linfoblástica de células T precursoras	Células T imaturas que expressam TdT+ (CD2+, CD7+, expressão variável de outros marcadores de células T)	Mais comum em adolescentes homens; frequentemente se manifesta como massa no mediastino associada a mutações *NOTCH1*
Linfoma linfocítico de células pequenas/ leucemia linfocítica crônica	3-4% dos linfomas em adultos; 30% de todas as leucemias	Linfócitos pequenos em repouso misturados com número variado de células grandes ativadas; linfonodos difusamente apagados	Células B CD5+ expressando imunoglobulina na superfície	Ocorre em adultos mais velhos; geralmente acomete linfonodos, medula óssea e baço; a maioria dos pacientes apresenta alterações no sangue periférico; indolente
Linfoma folicular	40% dos linfomas em adultos	Células pequenas frequentemente "clivadas" misturadas a células grandes; padrão de crescimento geralmente nodular (folicular)	Células B maduras CD10+, BCL2+ que expressam imunoglobulina na superfície	Ocorre em adultos mais velhos; geralmente envolve linfonodos, medula óssea e baço; associada a t(14;18); indolente
Linfoma de células do manto	3-4% dos linfomas no adulto	Linfócitos irregulares de tamanho pequeno a intermediário crescendo com padrão difuso	Células B maduras CD5+ que expressam ciclina D1 e apresentam Ig de superfície	Ocorre principalmente em homens mais velhos; geralmente envolve linfonodos, medula óssea, baço, trato GI; t(11;14) é característico; moderadamente agressivo
Linfoma da zona marginal extranodal	~5% dos linfomas em adultos	Células B malignas se deslocam para o epitélio, criando "lesões linfoepiteliais"	Células B maduras $CD5^-$, $CD10^-$ com imunoglobulina de superfície	Frequentemente ocorre em locais extranodais envoltos por inflamação crônica; muito indolentes; podem ser curados por excisão local
Linfoma difuso de grandes células B	40-50% dos linfomas em adultos	Variável; assemelha-se a grandes centros germinativos de células B; padrão de crescimento difuso	Células B maduras com expressão variável de CD10 e imunoglobulina de superfície	Ocorre em todas as idades, porém é mais comum em adultos mais velhos; geralmente surge em locais extranodais; agressivo
Linfoma de Burkitt	<1% dos linfomas nos Estados Unidos	Células linfoides redondas de tamanho intermediário com vários nucléolos; padrão de crescimento difuso associado a apoptose resulta em aparência de "céu estrelado"	Células B maduras CD10+ expressando imunoglobulina na superfície	Endêmico na África, esporádico em outras regiões; associado à imunossupressão e ao EBV (subgrupo de casos); afeta predominantemente crianças; geralmente apresenta envolvimento visceral; altamente agressivo
Plasmocitoma/ mieloma de plasmócitos	A mais comum das neoplasias linfoides em adultos mais velhos	Plasmócitos em folhetos, às vezes com nucléolo proeminente ou inclusões contendo imunoglobulinas	Plasmócitos terminalmente diferenciados contendo imunoglobulinas citoplasmáticas	Mieloma manifesta-se como doença óssea disseminada, geralmente com lesões líticas destrutivas; hipercalcemia, insuficiência renal e infecções bacterianas são comuns
Micose fungoide	A mais comum malignidade linfoide cutânea	Na maioria dos casos, células linfoides pequenas com núcleos convolutos complicados; células geralmente se infiltram na epiderme (microabscessos de Pautrier)	Células T maduras CD4+	Manifesta-se através do envolvimento localizado ou mais generalizado da pele; em geral indolente *Síndrome de Sézary*: uma variante mais agressiva caracterizada por eritema difuso de pele e envolvimento do sangue periférico
Linfoma de células T periféricas, não especificado de outro modo (NE)	Linfoma de células T mais comum em adultos	Variável; usualmente um espectro de células linfoides de tamanho pequeno a grande	Fenótipo de célula T madura (CD3+)	Provavelmente abrange uma coleção diversa de tumores raros; frequentemente disseminados, em geral agressivos

EBV, vírus Epstein-Barr; GI, gastrointestinal; TdT, desoxitransferase terminal.

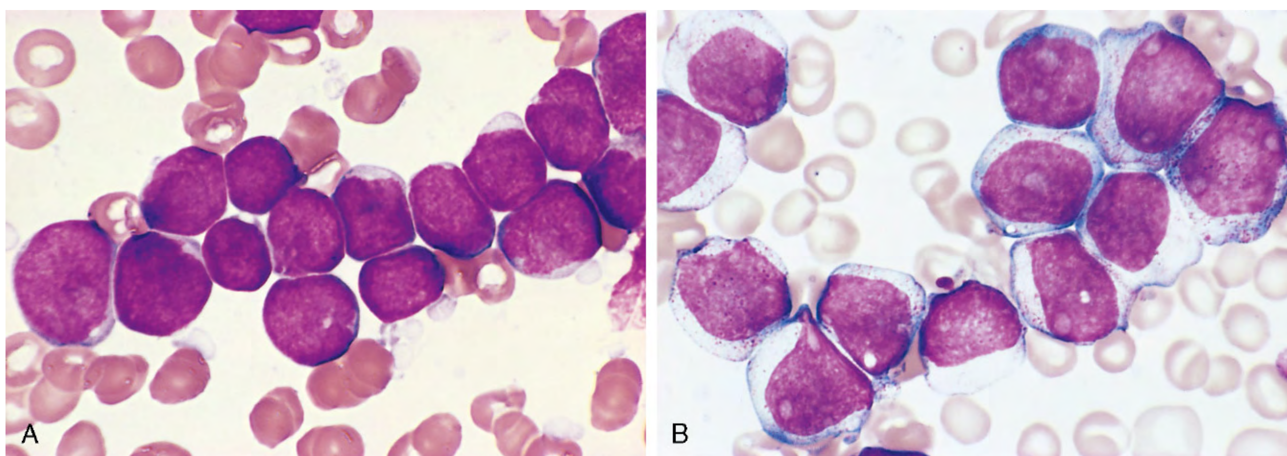


Figura 11-14 Comparação morfológica dos linfoblastos e mieloblastos. **A,** Linfoma/leucemia linfoblástica aguda. Os linfoblastos possuem cromatina nuclear condensada, nucléolos pequenos e citoplasma escasso agranular. **B,** Leucemia mieloide aguda. Os mieloblastos possuem cromatina nuclear delicada, nucléolos proeminentes e grânulos azurófilos finos no citoplasma.
(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Com a realização do "curso de curta duração" de leucemia aguda, agora nosso foco retornará às LLAs; as LMAs serão discutidas adiante.

Características Genéticas. Aproximadamente 90% dos pacientes com LLA apresentam anormalidades cariotípicas aleatórias. Mais comuns na infância, os tumores de células pré-B são hiperdiploides (mais de 50 cromossomos/célula) e apresentam translocação críptica (12;21) envolvendo os genes *TEL1* e *AML1*, enquanto cerca de 25% dos tumores de células pré-B em adultos contêm a translocação (9;22) envolvendo os genes *ABL* e *BCR*. Os tumores de células pré-T encontram-se associados a diversas aberrações cromossômicas, incluindo frequentes translocações que envolvem os *loci* do receptor da célula T e os genes de fatores de transcrição como o *TAL1*.

Imunofenótipo. A imunofenotipagem é muito útil na subtipagem de tumores linfoblásticos e na sua distinção da LMA. A desoxinucleotidiltranferase terminal (TdT), uma enzima especificamente expressa em células pré-B e pré-T, encontra-se presente em mais de 95% dos casos. A subtipagem adicional da LLA em tipos de células pré-B e pré-T baseia-se em colorações de marcadores específicos das linhagens, como CD19 (célula B) e CD3 (célula T).

Prognóstico

O tratamento da LLA na infância é uma das grandes histórias de sucesso da oncologia. Crianças com 2-10 anos de idade apresentam o melhor prognóstico; com quimioterapia intensiva até 80% são curadas. Outros grupos de pacientes não apresentam prognóstico tão favorável. As variáveis correlacionadas com pior resultado incluem sexo masculino, idade inferior a dois anos ou superior a 10 anos, alta contagem de leucócitos no momento do diagnóstico e evidência molecular de persistência da doença no 28º dia de tratamento. As diferenças na frequência de diversas anormalidades do cariótipo dependentes da idade explicam de modo suficiente a relação da idade com o resultado do tratamento. Tumores apresentando aberrações cromossômicas de "bom prognóstico" (como a t[12;21] e a hiperdiploidia) são comuns no grupo de 2-10 anos de idade. Por outro lado, rearranjos do gene *MLL* ou a presença da fusão do gene *BCR-ABL*, ambos associados ao resultado desfavorável em tumores de células B, são mais comuns em crianças menores de dois anos de idade e adultos, respectivamente. Nenhum dos rearranjos cromossômicos encontrados em tumores de células pré-T é preditivo do resultado do tratamento.

Leucemia Linfocítica Crônica/Linfoma Linfocítico de Pequenas Células

A leucemia linfocítica crônica (LLC) e o linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) são essencialmente idênticos, diferindo apenas no grau de extensão do acometimento do sangue periférico. Arbitrariamente, se a contagem de linfócitos do sangue periférico exceder 4.000 células/μL, o paciente é diagnosticado com LLC; se isso não acontecer, ele é diagnosticado com LLPC. A maioria dos pacientes com neoplasias linfoides preenche os critérios de diagnóstico da LLC, que é a leucemia mais comum em adultos no mundo ocidental. Em contrapartida, a LLPC constitui apenas 4% dos LNHs. Por motivos ainda não esclarecidos, a LLC e o LLPC são muito menos comuns na Ásia.

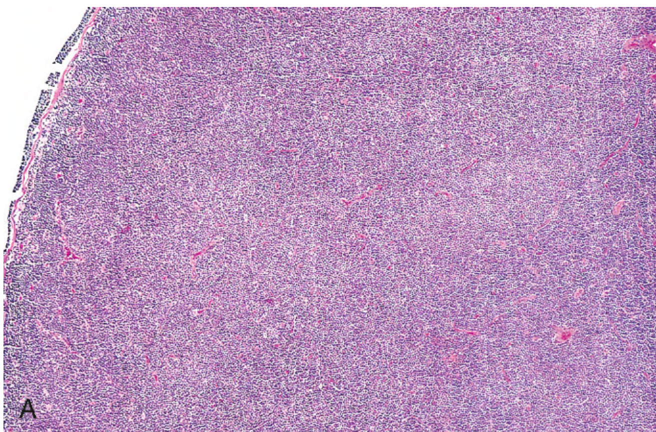
PATOGENIA

A LLC e o LLCP são tumores de crescimento lento indolentes, sugerindo que alta taxa de sobrevivência das células tumorais é mais importante que a proliferação das mesmas nessa doença. De acordo com essa ideia, **as células tumorais contêm altos níveis de BCL2**, uma proteína que inibe a apoptose (Capítulos. 1 e 5). Diferentemente do linfoma folicular, o gene *BCL2* não é rearranjado. Algumas evidências sugerem que o *BCL2* seja regulado positivamente nas células tumorais em consequência da perda de vários micro-RNAs reguladores codificados no cromossomo 13.

Outro aspecto patogênico importante da LLC/LLPC é a **desregulação imune**. Através de mecanismos ainda não esclarecidos, o acúmulo de células LLC/LLPC suprime a função normal das células B, frequentemente resultando em **hipogamaglobulinemia**. Paradoxalmente, aproximadamente 15% dos pacientes desenvolvem anticorpos contra seus próprios eritrócitos ou plaquetas. Quando presentes, os autoanticorpos são sintetizados por células B não neoplásicas vizinhas, indicando que as células tumorais de alguma forma prejudicam a tolerância imunológica. Ao longo do tempo, as células tumorais tendem a deslocar os elementos normais medulares, causando anemia, neutropenia e trombocitopenia eventual.

MORFOLOGIA

Em LLC/LLPC, camadas de linfócitos pequenos e focos dispersos indefinidos de células grandes ativamente em divisão causam um apagamento difuso dos linfonodos (Fig. 11-15, A). As células predominantes são linfócitos pequenos, em repouso, com núcleo escuro e redondo, citoplasma escasso (Fig. 11-15, B). Os focos de células em atividade mitótica são denominados **centros de proliferação**, que são patognomônicos de LLC/LLPC. Além dos linfonodos, a medula óssea, o baço e o fígado encontram-se afetados em praticamente todos os casos. Na maioria dos pacientes, observa-se **linfocitose** absoluta caracterizada por linfócitos pequenos, aparentemente maduros. As células tumorais circulantes são frágeis e, durante a preparação dos esfregaços, frequentemente são rompidas, produzindo **células em borrão** características. Normalmente, número variado de linfócitos grandes ativados encontra-se também presente nos esfregaços sanguíneos.



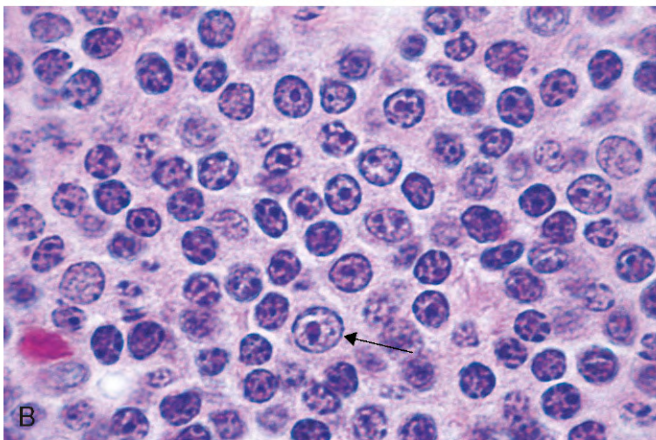


Figura 11-15 Linfoma linfocítico de células pequenas/leucemia linfocítica crônica — linfonodo. **A,** Pequeno aumento mostrando o apagamento difuso da arquitetura do linfonodo. **B,** Em grande aumento, as células tumorais possuem, em sua maioria, o aspecto de pequenos linfócitos redondos. Nesse campo, verifica-se também a presença de um "prolinfócito", uma célula maior com nucléolo de localização central (*seta*).

(A, Cortesia do Dr. José Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Imunofenótipo e Genética. LLC/LLPC são neoplasias de células B maduras que expressam os marcadores da pancélula B CD19, CD20 e CD23, assim como imunoglobulina de superfície, tanto a cadeia leve quanto a pesada. As células tumorais também expressam CD5. Este é um útil achado diagnóstico, já que entre os linfomas de células B somente LLC/LLPC e linfoma de células do manto (discutidas adiante) comumente expressam CD5. Aproximadamente 50% dos tumores apresentam anormalidades no cariótipo, sendo que a mais comum consiste na trissomia do 12 e deleções nos cromossomos 11, 13 e 17. O "sequenciamento profundo" dos genomas das células tumorais de LLC/LLPC identificaram mutações ativadoras no receptor Notch1 em um subgrupo de casos que predizem pior resultado do tratamento. Diferentemente de outras neoplasias de células B, as translocações cromossômicas são raras.

Características Clínicas

No momento do diagnóstico, os LLC/LLPC são frequentemente sintomáticos. Os sinais e sintomas clínicos mais comuns não são específicos e incluem fatigabilidade fácil, perda de peso e anorexia. Verifica-se a presença de *linfadenopatia* e *hepatoesplenomegalia* generalizadas em 50-60% dos pacientes. A contagem de leucócitos pode estar levemente elevada (no LLPC) ou exceder 200.000 células/μL. A *hipogamaglobulinemia* se desenvolve em mais de 50% dos pacientes, usualmente em um momento tardio do seu curso clínico, resultando em suscetibilidade aumentada a infecções bacterianas. Observa-se, de modo menos comum, *anemia autoimune hemolítica e trombocitopenia*. A evolução e o prognóstico são extremamente variáveis. Muitos pacientes vivem mais de 10 anos após o diagnóstico e morrem de causas não relacionadas com a neoplasia. A sobrevida mediana é de 4-6 anos, contudo, e ao longo do tempo LLC/LLPC apresentam a tendência de se transformar em tumores mais agressivos que se assemelham à leucemia prolinfocítica ou ao linfoma difuso de células B grandes. Uma vez que a transformação ocorre, a sobrevida mediana é inferior a um ano.

Linfoma Folicular

Esse tumor relativamente comum constitui 40% dos LNHs em adultos nos Estados Unidos. Como LLC/LLPC, ocorre com menor frequência nas populações asiáticas.

PATOGENIA

Como na LLC/LLPC, as células neoplásicas caracteristicamente expressam BCL2, uma proteína que está ausente nas células B nos centros germinativos normais. **Mais de 85% dos tumores apresentam a translocação típica (14;18)**, responsável pela fusão do gene *BCL2* no cromossomo 18 ao lócus da IgH no cromossomo 14. Esse rearranjo cromossômico explica a "superexpressão" indevida da proteína BCL2 nas células tumorais, contribuindo para a sobrevida das células tumorais. O sequenciamento total do genoma dos linfomas foliculares identificou mutações inativadoras em muitos genes codificadores de histona acetil transferases, em cerca de um terço dos casos, sugerindo que alterações epigenéticas também contribuem para a gênese desses tumores.

MORFOLOGIA

Na maioria dos casos, observa-se o apagamento dos linfonodos causado por **proliferação nodular** distinta (Fig. 11-16, A). As células tumorais assemelham-se às células B dos centros

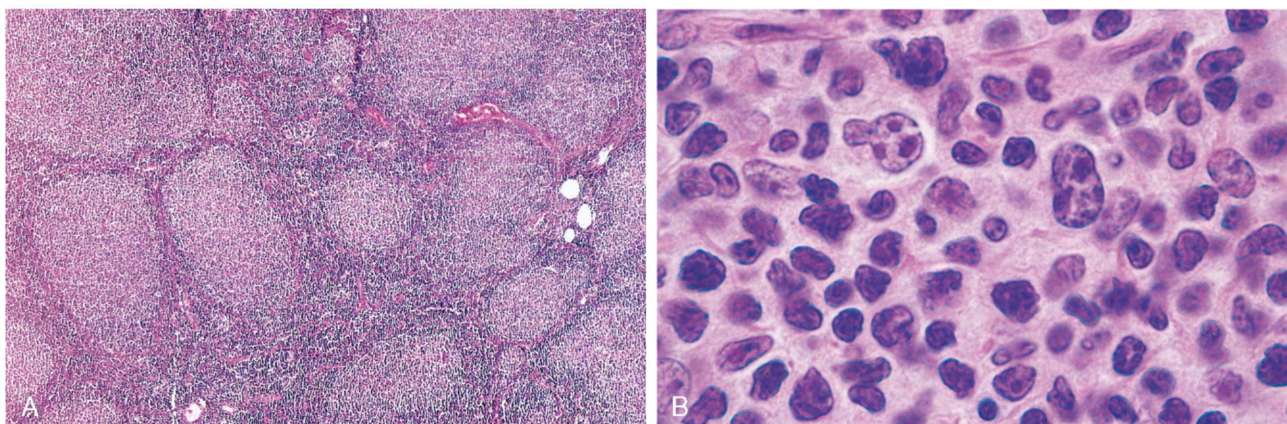


Figura 11-16 Linfoma folicular — linfonodo. **A,** Presença de agregados nodulares de células do linfoma em todo o linfonodo. **B,** Em maior aumento, pequenas células linfoides apresentando cromatina condensada e contornos nucleares irregulares ou clivados (centrócitos), misturadas com uma população de células maiores com nucléolos (centroblastos).
(A, Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

germinativos normais. Mais comumente, as células neoplásicas predominantes encontram-se levemente aumentadas quando comparadas aos linfócitos em repouso, que apresentam núcleos "clivados" de modo angular com edentações proeminentes e invaginações lineares (Fig. 11-16, B). A cromatina nuclear é grosseira e condensada, e os nucléolos são indistintos. Essas células pequenas e clivadas são encontradas juntamente com um número variado de células grandes, com cromatina vesicular, muitos nucléolos e quantidade moderada de citoplasma. Na maioria dos tumores, células grandes são um componente menor da celularidade global, mitoses são infrequentes e células necróticas simples (células sofrendo apoptose) não são observadas. Esses aspectos auxiliam na distinção entre o linfoma folicular e a hiperplasia folicular, na qual mitoses e apoptoses são evidentes. Raramente as células grandes predominam, revelando padrão histológico que se correlaciona com comportamento clínico mais agressivo.

Imunofenótipo. Esses tumores expressam marcadores de células pan-B (CD19 e CD20), CD10 e BCL6, um fator de transcrição necessário para a formação de centros germinativos de células B.

Características Clínicas

Os linfomas foliculares ocorrem principalmente em adultos com idade superior a 50 anos e afeta homens e mulheres na mesma proporção. Geralmente se manifesta como *linfadenopatia generalizada e indolor*. A medula óssea encontra-se praticamente sempre acometida no momento do diagnóstico, enquanto a doença visceral é incomum. Apesar de apresentar evolução clínica longa (sobrevida mediana de 7-9 anos), *o linfoma folicular não é curável*, característica infeliz compartilhada com a maioria das outras malignidades linfoides relativamente indolentes. Como consequência, a terapia com drogas citotóxicas e rituximabe (anticorpo anti-CD20) é reservada para aqueles com doença sintomática marcante. Em cerca de 40% dos pacientes, o linfoma folicular progride para linfoma difuso de grandes células B. Essa transformação é considerada uma grande ameaça, já que tumores originados desse tipo de conversão são muito menos curáveis que linfomas difusos de grandes células B "iniciais", descritos adiante.

Linfoma de Células do Manto

O linfoma de células do manto é composto de células semelhantes a células B *naive* (virgens) localizadas nas zonas do manto de folículos linfoides normais. Abrange cerca de 4% de todos os LNHs e ocorre principalmente em homens com idade superior a 50 anos.

MORFOLOGIA

O linfoma de células do manto pode acometer os linfonodos de modo difuso ou vagamente nodular. As células tumorais geralmente são levemente maiores que os linfócitos normais e apresentam núcleos irregulares, nucléolos discretos e citoplasma escasso. Menos comumente, verifica-se a presença de células maiores que se assemelham morfologicamente aos linfoblastos. A medula óssea é afetada na maioria dos casos e o sangue periférico em cerca de 20% dos casos. Às vezes, o tumor surge no trato gastrointestinal, frequentemente se manifestando como nódulos submucosos multifocais que lembram grosseiramente pólipos (polipose linfomatoide).

Imunofenótipo e Genética. *Praticamente todos os tumores apresentam uma translocação (11;14) responsável pela fusão do gene da ciclina D1 ao lócus da IgH.* Essa translocação desregula a expressão da ciclina D1, um regulador do ciclo celular (Capítulo 5), e acredita-se que seja um importante mediador do crescimento celular tumoral descontrolado. As células tumorais geralmente coexpressam IgM e IgD de superfície, antígenos de células pan-B (CD19 e CD20) e CD5. O linfoma de células do manto é mais facilmente diferenciado da LLC/LLPC, através da ausência de centros proliferativos e da presença da proteína ciclina D1.

Características Clínicas

A maioria dos pacientes apresenta fadiga e linfadenopatia, com a doença generalizada envolvendo a medula óssea, o baço, o fígado e o trato gastrointestinal (frequentemente). Esses tumores são moderadamente agressivos e incuráveis. A sobrevida mediana é de 3-5 anos.

Linfoma Difuso de Grandes Células B

O linfoma difuso de grandes células B é *o tipo mais comum de linfoma em adultos, constituindo aproximadamente 50% dos LNHs nessa fase da vida*. Ele possui vários subtipos que compartilham uma evolução clínica agressiva.

PATOGENIA

Aproximadamente um terço dos tumores apresenta rearranjos do gene *BCL6*, localizado no 3q27, e uma fração ainda maior de tumores ativa mutações puntiformes no promotor do gene BCL6. Ambas as aberrações resultam em níveis elevados da proteína BCL6, um importante regulador da transcrição da expressão desse gene nos centros germinativos de células B. Outros 30% dos tumores apresentam uma translocação (14;18) envolvendo o gene *BCL2*, resultando na superexpressão da proteína BCL2. Alguns desses tumores podem corresponder a linfomas foliculares "transformados". De fato, como o linfoma folicular, cerca de um terço dos linfomas difusos de grandes células B apresenta mutações inativadoras em genes codificadores das histonas acetil transferases, apontando para um potencial papel das alterações epigenéticas nesse tumor.

MORFOLOGIA

As células neoplásicas são grandes (no mínimo, 3-4 vezes o diâmetro de um linfócito em repouso) e variam em aparência de acordo com o tumor. Em muitos tumores, predominam as células com contornos nucleares redondos ou ovais, cromatina dispersa, muitos nucléolos distintos e quantidade modesta de citoplasma pálido (Fig. 11-17). Em outros tumores, as células apresentam núcleo vesicular redondo ou multilobulado, um ou dois nucléolos posicionados centralmente e citoplasma abundante pálido ou basofílico. Ocasionalmente, as células tumorais são altamente anaplásicas e incluem as células gigantes tumorais semelhantes às células de Reed-Sternberg, as células malignas do linfoma de Hodgkin.

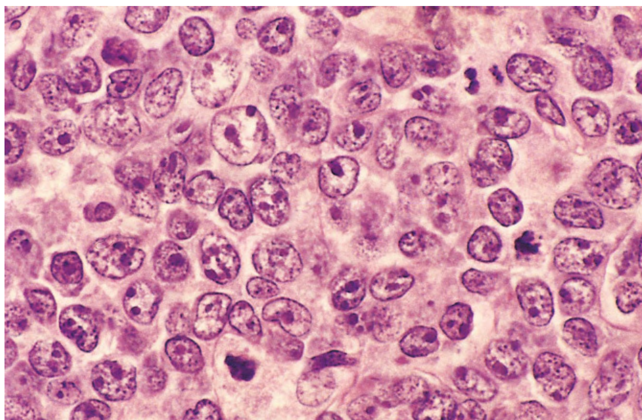


Figura 11-17 Linfoma difuso de grandes células B — linfonodo. As células tumorais possuem grandes núcleos, cromatina frouxa e nucléolos proeminentes.

(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Imunofenótipo. Esses tumores de células B maduras expressam antígenos de células pan-B, como CD19 e CD20. Muitos outros também expressam IgM e/ou IgG de superfície. Outros antígenos (p. ex., CD10, BCL2) apresentam expressão variada.

Subtipos do Linfoma Difuso de Grandes Células B. Vários subtipos clinicopatologicamente distintos são incluídos na categoria do linfoma difuso de grandes células B. Os *linfomas difusos de grandes células B associados ao EBV* surgem no contexto da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), imunossupressão iatrogênica (p. ex., indivíduos transplantados) e idosos. Nas situações pós-transplante, esses tumores frequentemente se iniciam como proliferação policlonal de células B induzida pelo EBV, que pode regredir se a função imune for restabelecida. Caso contrário, observa-se a transformação para linfoma monoclonal de grandes células B dentro de semanas a meses. O *sarcoma de Kaposi causado por herpesvírus* (SKHV), também conhecido como *herpesvírus humano tipo 8* (HHV-8), é associado a raros *linfomas primários de efusão*, que podem surgir na cavidade pleural, pericárdio ou peritônio. Esses linfomas encontram-se infectados de forma latente pelo SKHV, que codifica proteínas homólogas a diversas oncoproteínas conhecidas, incluindo a ciclina D1, e são restritos aos indivíduos imunossuprimidos. Vale ressaltar que o SKHV também se encontra associado ao sarcoma de Kaposi em pacientes com AIDS (Capítulos 4 e 9). Os *linfomas de grandes células B mediastinais* ocorrem frequentemente em mulheres jovens e mostram tendência de disseminação para as vísceras abdominais e para o sistema nervoso central.

Características Clínicas

Apesar de a idade mediana de aparecimento ser de aproximadamente 60 anos, os linfomas difusos de grandes células B podem ocorrer em qualquer idade; eles constituem cerca de 15% dos linfomas da infância. Tipicamente, os pacientes desenvolvem uma massa de crescimento rápido, frequentemente sintomática, em um ou vários locais. *Apresentações extranodais são comuns*. Apesar de o trato gastrointestinal e o cérebro estarem entre os locais extranodais mais frequentes, virtualmente os tumores podem surgir em qualquer órgão ou tecido. Diferentemente dos linfomas mais indolentes (p. ex., linfoma folicular), o envolvimento do fígado, baço e medula óssea não é comum no momento do diagnóstico.

Sem tratamento, os linfomas difusos de grandes células B são agressivos e rapidamente fatais. Quando da combinação intensiva de quimioterapia e imunoterapia anti-CD20, remissões completas são alcançadas em 60-80% dos pacientes; destes, aproximadamente 50% permanecem livre da doença e aparentam estar curados. Para aqueles não agraciados, outros tratamentos agressivos (p. ex., quimioterapia de alta dose e transplante de células-tronco hematopoéticas) oferecem alguma esperança. O perfil molecular baseado em ***microarray*** desses tumores pode predizer a resposta às terapias atuais e vem sendo usado na identificação de novas abordagens terapêuticas direcionadas.

Linfoma de Burkitt

O linfoma de Burkitt é endêmico em regiões da África e ocorre esporadicamente em outras regiões geográficas, incluindo os Estados Unidos. Histologicamente, as doenças africanas e não endêmicas são idênticas, apesar da presença de diferenças clínicas e virológicas.

PATOGENIA

O linfoma de Burkitt é altamente associado a translocações envolvendo o gene *MYC* no cromossomo 8. A maioria das translocações fusiona o *MYC* com o gene *IgH*

no cromossomo 14, entretanto translocações variadas envolvendo os *loci* das cadeias leves κ e λ nos cromossomos 2 e 22, respectivamente, são também observadas. O resultado de cada uma é o mesmo — desregulação e superexpressão da proteína MYC. O papel da MYC na transformação é discutido no Capítulo 5. Na maioria dos casos endêmicos e em cerca de 20% dos casos esporádicos, as células tumorais se encontram infectadas de modo latente pelo EBV, porém o papel deste na gênese desse tumor permanece incerto.

MORFOLOGIA

As células tumorais apresentam tamanho intermediário, núcleos ovais ou redondos e 2-5 nucléolos distintos (Fig. 11-18). Contêm quantidade moderada de citoplasma basofílico ou anfofílico com frequentes vacúolos lipídicos pequenos (aspecto observado apenas em esfregaços). **Taxas muito altas de proliferação e apoptose são características**, a última apresentando numerosos macrófagos teciduais contendo fragmentos nucleares fagocitados. Esses macrófagos benignos são frequentemente envoltos por um espaço claro, criando um **padrão de "céu estrelado"**.

Imunofenótipo

Esses tumores de células B expressam IgM de superfície, os marcadores de células pan-B CD19 e CD20, e os marcadores CD10 e BCL6 de células B do centro germinativo.

Características Clínicas

Tanto as formas endêmicas quanto os casos esporádicos não endêmicos afetam principalmente crianças e jovens adultos. O linfoma de Burkitt abrange aproximadamente 30% dos LNHs da infância nos Estados Unidos. Em ambas as situações, a doença geralmente surge em locais extranodais. Os tumores endêmicos frequentemente se manifestam como massas maxilares ou mandibulares, enquanto os tumores afetando intestino, retroperitônio e ovários são mais comuns na América do Norte. As apresentações leucêmicas são incomuns, mas ocorrem e devem ser diferenciadas da LLA, que é tratada por regime terapêutico (drogas) diferente. O linfoma de Burkitt encontra-se entre as neoplasias de crescimento mais rápido; entretanto, com regimes quimioterápicos muito agressivos, a maioria dos pacientes pode ser curada.

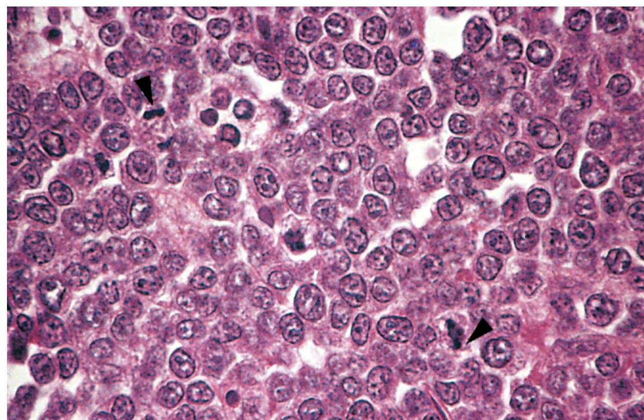


Figura 11-18 Linfoma de Burkitt — linfonodo. Observam-se células tumorais e seus núcleos bastante uniformes, conferindo aspecto monótono. Nota-se o elevado índice de atividade mitótica (*pontas de setas*) e nucléolos proeminentes. O padrão de "céu estrelado" produzido por macrófagos normais, intercalados e levemente corados é visualizado melhor em pequeno aumento.

(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Mieloma Múltiplo e Tumores Plasmocitários Relacionados

Em virtualmente todos os casos, os mielomas múltiplos e os tumores plasmocitários relacionados secretam uma única imunoglobulina, parcial ou completa. Como essas imunoglobulinas podem ser detectadas no soro, esses distúrbios são também referidos como *gamopatias monoclonais*, e a imunoglobulina associada é frequentemente referida como *proteína M*. Apesar de as proteínas M poderem ser indicadores de malignidade evidente, surpreendentemente elas também podem ser encontradas, muitas vezes, em pessoas idosas saudáveis — condição denominada gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), descrita adiante. Em conjunto, esses distúrbios abrangem aproximadamente 15% das mortes causadas por tumores dos leucócitos. Eles são mais comuns em indivíduos de meia-idade e idosos.

As neoplasias plasmocitárias podem ser divididas em seis variantes principais: (1) mieloma múltiplo, (2) plasmocitoma solitário, (3) linfoma linfoplasmocítico, (4) doença da cadeia pesada, (5) amiloidose primária e (6) GMSI. Serão focados aqui o mieloma múltiplo e o linfoma linfoplasmocítico, os mais importantes desses distúrbios, com uma breve discussão dos distúrbios restantes.

Mieloma Múltiplo

O mieloma múltiplo é uma das mais comuns malignidades linfoides; aproximadamente 20.000 novos casos são diagnosticados nos Estados Unidos a cada ano. A idade mediana no momento do diagnóstico é de 70 anos, sendo mais comum em homens e indivíduos de origem africana. *Envolve, principalmente, a medula óssea e em geral está associado a lesões líticas por todo o sistema esquelético.*

A proteína M mais frequentemente produzida pelas células do mieloma é a IgG (60%), seguida da IgA (20-25%); apenas raramente proteínas M do tipo IgM, IgD ou IgE são observadas. Nos casos remanescentes (15-20%), os plasmócitos produzem somente cadeias leves κ ou λ. Devido ao seu baixo peso molecular, cadeias leves livres são excretadas na urina, onde são denominadas proteínas de Bence Jones. Ainda mais comumente, plasmócitos malignos secretam tanto imunoglobulinas completas quanto cadeias leves livres, produzindo desse modo proteínas M e proteínas de Bence Jones. Como será descrito adiante, o excesso de cadeias leves apresenta importantes efeitos patogênicos.

Plasmocitoma Solitário

Às vezes, os tumores de plasmócitos se manifestam como *plasmocitomas solitários*, afetando o esqueleto ou os tecidos moles. Os plasmocitomas solitários esqueléticos tendem a ocorrer nos mesmos locais que o mieloma múltiplo e geralmente progridem para mieloma múltiplo clássico em um período de 5-10 anos; esses tumores provavelmente correspondem a uma fase inicial do mieloma múltiplo. Em alguns casos, no momento do diagnóstico, verificam-se níveis de proteínas M modestamente elevados. Por outro lado, os plasmocitomas que ocorrem em tecidos moles (mais frequentemente no trato respiratório superior) raramente se disseminam e geralmente são curados por ressecção local.

PATOGENIA DO MIELOMA

Como na maioria das outras malignidades de células B, os mielomas frequentemente apresentam translocações cromossômicas envolvendo o lócus da IgH no cromossomo 14 e vários outros genes, incluindo a ciclina D1, o receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 e os genes da ciclina D3. Mais tardiamente em sua evolução, verificam-se translocações envolvendo o gene *MYC* em alguns casos. Como pode ser inferido dessa lista de genes, **a desregulação das ciclinas D é comum no mieloma múltiplo**.

A proliferação das células do mieloma é estimulada pela citocina interleucina 6 (IL-6), que é produzida por fibroblastos e macrófagos no estroma da medula óssea. A reabsorção óssea característica resulta da secreção de certas citocinas (p. ex., IL-1β, fator de necrose tumoral e IL-6) pelas células do mieloma. Essas citocinas estimulam a produção de outra citocina denominada RANK-ligante, que estimula a diferenciação e a atividade de absorção dos osteoclastos (Capítulo 20).

Os pacientes diagnosticados com mieloma são imunossuprimidos. Através de mecanismos ainda incertos, **as células dos mieloma interferem na função normal dos plasmócitos**, originando falhas na produção de anticorpos. Por conseguinte, apesar de o plasma geralmente apresentar nível aumentado de imunoglobulinas devido à presença da proteína M, frequentemente os níveis de anticorpos funcionais estão profundamente reduzidos, deixando o paciente em alto risco de infecções bacterianas.

A disfunção renal é um problema comum e sério em pacientes com mieloma. Essa disfunção deriva de vários efeitos patológicos que podem ocorrer isoladamante ou em combinação. Os acúmulos obstrutivos proteicos são de extrema importância, formando-se frequentemente nos túbulos contorcidos distais e ductos coletores. Os acúmulos consistem principalmente em proteínas de Bence Jones associadas a quantidades variáveis de imunoglobulinas completas, proteína de Tamm-Horsfall e albumina. A deposição de cadeias leves nos glomérulos ou no interstício, seja como amiloide ou depósitos lineares, pode também contribuir para a disfunção renal. A hipercalcemia completa o ataque ao rim, que pode causar desidratação, cálculos renais e surtos frequentes de pielonefrite bacteriana, causada em parte pela hipogamaglobulinemia.

Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado

Gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) é o nome utilizado para uma gamopatia monoclonal assintomática. As proteínas M são encontradas no soro de 1-3% dos indivíduos saudáveis com mais de 50 anos de idade, tonando-a a forma mais comum de proliferação de plasmócitos. Apesar do seu nome, *torna-se cada vez mais evidente que a GMSI é uma lesão precursora com tendência de evoluir para mieloma múltiplo*. Entre os pacientes com GMSI, um tumor sintomático de plasmócitos, mais comumente o mieloma múltiplo, se desenvolve a uma taxa de 1% ao ano. Além disso, as células plasmáticas clonais da GMSI apresentam as mesmas translocações cromossômicas encontradas no mieloma múltiplo clássico. O diagnóstico de GMSI deve ser estabelecido somente após a exclusão cuidadosa de outras gamopatias monoclonais, particularmente o mieloma múltiplo. Em geral, pacientes com GMSI possuem menos de 3 g/dL de proteína monoclonal no soro e ausência de proteinúria de Bence Jones.

Linfoma Linfoplasmocítico

O linfoma linfoplasmocítico inclui-se nas neoplasias de plasmócitos porque as células tumorais secretam a proteína M, mais comumente a IgM, porém é específica de outro modo. É composta de uma miscelânea de células B, variando desde linfócitos pequenos, linfócitos plasmocíticos e plasmócitos. Apresenta comportamento similar ao *linfoma de células B indolente* e comumente envolve os linfonodos, a medula óssea e o baço. Frequentemente, os altos níveis de IgM tornam o sangue viscoso, produzindo uma síndrome chamada *macroglobulinemia de Waldenström*, descrita adiante. Outros sintomas estão relacionados com a infiltração de vários tecidos pelas células tumorais, particularmente a medula óssea. A síntese das cadeias leve e pesada das imunoglobulinas geralmente é equilibrada, assim cadeias leves livres e a proteinúria de Bence Jones não são vistas. Diferentemente do mieloma, esse tumor não produz lesões líticas ósseas e encontra-se raramente associado à amiloidose.

Doença da Cadeia Pesada. A doença da cadeia pesada não é uma entidade específica, porém representa um grupo de proliferações nas quais somente as cadeias pesadas são produzidas, mais comumente a IgA. A doença da cadeia pesada da IgA apresenta predileção pelos tecidos linfoides nos quais a IgA é normalmente produzida, como o intestino delgado e o trato respiratório, e pode representar uma variante do linfoma da zona marginal extranodal (discutido adiante). A doença da cadeia pesada da IgG, menos comum, frequentemente se manifesta por linfadenopatia difusa e hepatoesplenomegalia, assemelhando-se histologicamente ao linfoma linfoplasmocítico.

Amiloidose Primária. Como descrito anteriormente (Capítulo 4), a amiloidose primária resulta de proliferação monoclonal de plasmócitos que secretam cadeias leves livres. Os depósitos amiloides (do tipo AL) consistem em cadeias leves parcialmente degradadas.

MORFOLOGIA

O mieloma múltiplo geralmente se manifesta por lesões esqueléticas destrutivas multifocais, que mais comumente envolvem coluna vertebral, costelas, crânio, pélvis, fêmur, clavícula e omoplata. Normalmente, as lesões surgem na cavidade medular, erodem o osso esponjoso e progressivamente destroem o osso cortical. Em contrapartida, esse processo destrutivo geralmente induz **fraturas patológicas,** mais frequentes na coluna vertebral ou fêmur. As lesões medulares geralmente **surgem como defeitos** de 1-4 cm de diâmetro em forma de saca-bocados (Fig. 11-19, A), porém em alguns casos observa-se desmineralização difusa do esqueleto. O exame microscópico da medula revela número elevado de plasmócitos, responsáveis por mais de 30% da celularidade. As células do mieloma podem parecer plasmócitos normais, porém, de modo mais frequente, apresentam características anormais, como nucléolos proeminentes ou inclusões citoplasmáticas anormais contendo imunoglobulina (Fig. 11-19, B). Com a progressão da doença, os plasmócitos podem se infiltrar no baço, fígado, rins, pulmões, linfonodos e outros locais de tecidos moles. Em estágios terminais, quadro leucêmico pode ser desenvolvido.

O acometimento renal **(nefrose do mieloma)** está associado a acúmulos de proteínas nos túbulos contorcidos distais e nos ductos coletores, consistindo principalmente em proteínas de Bence Jones e quantidade variada de imunoglobulinas completas, proteína de Tam-Horsfall e albumina. Células gigantes multinucleadas derivadas de macrófagos geralmente

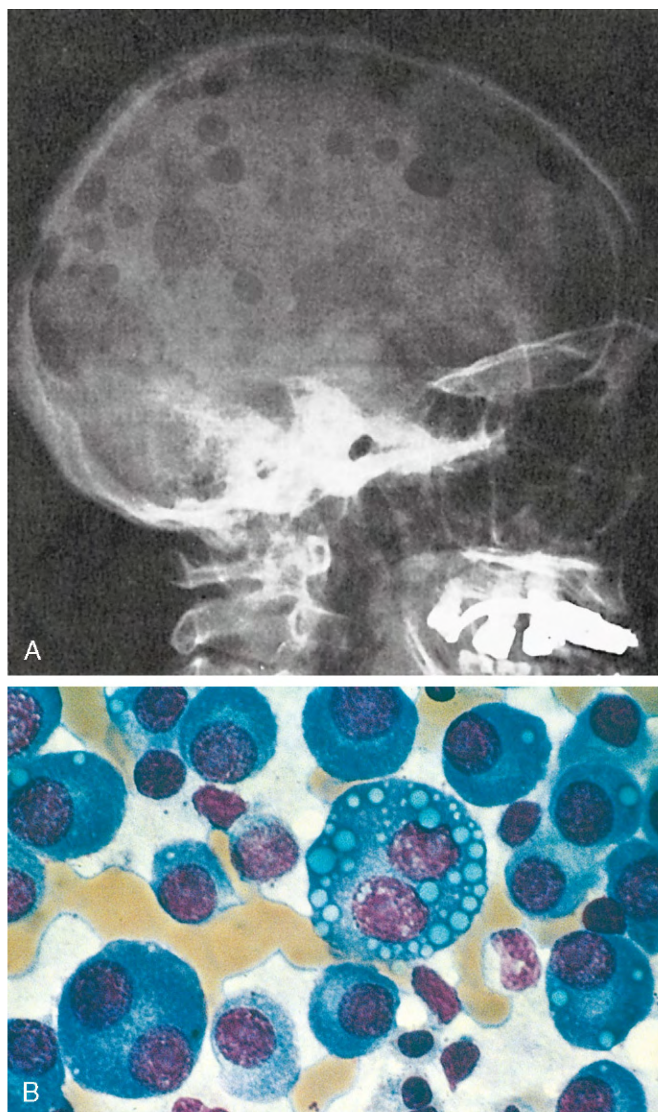


Figura 11-19 Mieloma múltiplo. **A,** Radiografia do crânio, vista lateral. Os defeitos ósseos acentuados em forma de saca-bocado são mais óbvios na calota craniana. **B,** Aspirado de medula óssea. As células medulares normais são substituídas, em grande parte, por plasmócitos, incluindo formas atípicas com múltiplos núcleos, nucléolos proeminentes e gotículas citoplasmáticas contendo imunoglobulina.

circundam os acúmulos. **As células epiteliais adjacentes aos acúmulos frequentemente tornam-se necróticas ou atróficas devido ao efeito tóxico das proteínas de Bence Jones.** Outros processos patológicos comuns envolvendo o rim incluem **calcificação metastática,** decorrente da reabsorção óssea e hipercalcemia, **amiloidose da cadeia leve (AL),** envolvendo os glomérulos renais e paredes dos vasos; e **pielonefrite bacteriana,** secundária a uma suscetibilidade aumentada a infecções bacterianas. Raramente observam-se infiltrados intersticiais de plasmócitos neoplásicos.

Em oposição ao mieloma múltiplo, o linfoma linfoplasmocítico não está associado a lesões líticas esqueléticas. Em vez disso, as células neoplásicas se infiltram de modo difuso na medula óssea, nos linfonodos, no baço e, em alguns casos, no fígado. Infiltrações de outros órgãos podem ocorrer, particularmente com a progressão da doença. O infiltrado celular consiste em linfócitos, plasmócitos e linfócitos plasmocíticos de diferenciação intermediária. As formas restantes das neoplasias de plasmócitos já foram descritas (p. ex., amiloidose primária) (Cap. 4) ou são muito raras para merecer descrição mais detalhada.

Características Clínicas

As manifestações clínicas dos tumores de plasmócitos são variadas. Elas resultam de efeitos destrutivos ou de outro modo danosos das células tumorais em diversos tecidos e de complicações relacionadas com as imunoglobulinas completas ou parciais secretadas pelas células tumorais.

As características clinicopatológicas comuns do mieloma múltiplo podem ser resumidas como se segue:

- *Dor óssea*, devido a fraturas patológicas. As fraturas patológicas das vértebras podem causar invasão da medula espinhal, caracterizando uma emergência oncológica.
- *Hipercalcemia* resultante da reabsorção óssea origina manifestações neurológicas como a confusão e a letargia, e também contribui para a disfunção renal.
- *Anemia*, devido à substituição da medula óssea pelas células tumorais, como também devido à supressão da hematopoese através de mecanismos incertos.
- *Infecções recorrentes* por bactérias como *S. aureus, S. pneumoniae* e *E. coli*, resultantes da marcante supressão da imunidade humoral normal.
- *Insuficiência renal* (em até 50% dos pacientes), resultante de efeitos deletérios das proteínas de Bence Jones nas células tubulares renais, como também de infecções bacterianas, da hipercalcemia e da amiloidose.
- *Amiloidose do tipo AL* (5-10% dos pacientes).
- *Sintomas relacionados com a hiperviscosidade* podem ocorrer devido à produção excessiva e à agregação de proteínas M, porém essa apresentação clínica é muito mais característica do linfoma linfoplasmocítico.

Deve-se suspeitar de mieloma múltiplo quando os característicos defeitos esqueléticos focais em forma de saca-bocado são observados — especialmente quando localizados nas vértebras ou calvária. A eletroforese do soro e da urina consiste em uma ferramenta útil de diagnóstico. Em 99% dos casos, detecta-se no soro, na urina ou em ambos imunoglobulina monoclonal completa ou cadeia leve livre de imunoglobulina monoclonal. Nos casos restantes, imunoglobulinas monoclonais livres geralmente podem ser detectadas nos plasmócitos; nesses casos, às vezes a lesão é chamada de mieloma não secretório. O exame da medula óssea é utilizado para confirmar a presença da proliferação de plasmócitos.

O *linfoma linfoplasmocítico* afeta indivíduos de idade mais avançada; o pico de incidência localiza-se entre a sexta e a sétima década de vida. A maioria dos sinais e sintomas clínicos são causados pela secreção de IgM (macroglobulina) pelas células tumorais. Devido ao seu tamanho, as macroglobulinas tornam o sangue viscoso, originando a síndrome conhecida como *macroglobulinemia de Waldenström*, associada aos seguintes aspectos:

- *Comprometimento visual*, resultante da notável sinuosidade e distensão das veias retinianas; as hemorragias e os exsudatos retinianos podem também contribuir para o aparecimento dos problemas visuais
- *Problemas neurológicos*, como cefaleias, tonteira, zumbido, surdez e torpor, causados pelo fluxo lento e pela viscosidade do sangue

- *Sangramento*, relacionado com a formação de complexos entre as macroglobulinas e os fatores de coagulação, bem como interferências nas funções plaquetárias
- *Crioglobulinemia*, devido à precipitação de macroglobulinas em baixas temperaturas, produzindo sintomas como o fenômeno de Raynaud e urticária ao frio

O mieloma múltiplo é uma doença progressiva, com sobrevida mediana em torno de 4-6 anos. O quadro prognóstico dos pacientes foi melhorado com o desenvolvimento de várias terapias novas, incluindo-se os inibidores de proteassoma, que induzem a apoptose de plasmócitos, e análogos da talidomina, que de algum modo alteram o microambiente medular e inibem o crescimento e a sobrevida das células mieloides (relembrando que a talidomida foi retirada do mercado por causa dos seus efeitos teratogênicos em mulheres grávidas). O linfoma linfoplasmocítico responde bem, por determinado tempo, a regimes terapêuticos relativamente leves e à plasmaférese, que remove as macroglobulinas; a sobrevida mediana varia de 4-5 anos. No momento, nem o mieloma nem o linfoma linfoplasmocítico são curáveis.

Linfoma de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin engloba um grupo distinto de neoplasias caracterizadas pela presença de uma célula gigante tumoral, *a célula de Reed-Sternberg*. Em oposição à maioria dos LNHs, os linfomas de Hodgkin surgem em um único linfonodo ou em uma cadeia de linfonodos e tipicamente se disseminam de modo característico a linfonodos contíguos anatomicamente. Apesar de os linfomas de Hodgkin serem atualmente considerados tumores incomuns originados de células B, eles são diferenciados dos LNHs através da identificação das suas características patológicas e clínicas incomuns.

Classificação. Cinco subtipos de linfoma de Hodgkin são reconhecidos: (1) esclerose nodular, (2) celularidade mista, (3) rico em linfócitos, (4) depleção de linfócitos e (5) predominância linfocítica. Nos quatro primeiros subtipos, as células de Reed-Sternberg compartilham certos aspectos morfológicos e imunofenotípicos (descritos adiante), conduzindo ao agrupamento dessas entidades por alguns pesquisadores sob o nome de "linfoma de Hodgkin clássico". O tipo predominância de linfócitos é separado devido à expressão de marcadores de células B dos centros germinativos pelas células de Reed-Sternberg. Esse subtipo e as duas formas mais comuns do linfoma de Hodgkin clássico, as do tipo esclerose nodular e de celularidade mista, são discutidos em seguida.

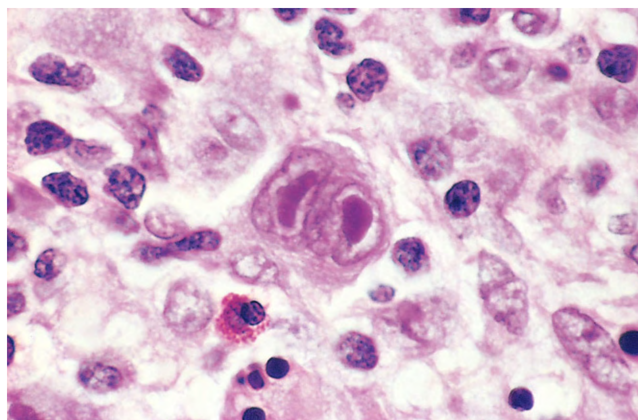


Figura 11-20 Linfoma de Hodgkin — linfonodo. Célula de Reed-Sternberg com grandes nucléolos semelhantes a inclusões e citoplasma abundante, circundada por linfócitos, macrófagos e um eosinófilo.
(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

MORFOLOGIA

O elemento constituinte essencial do linfoma de Hodgkin é a célula de Reed-Sternberg (RS) (Fig. 11-20), uma célula muito grande (15-45 μm de diâmetro) apresentando núcleo multilobulado enorme, nucléolos excepcionalmente proeminentes e abundantes e citoplasma em geral levemente eosinofílico. **As células apresentando lóbulos nucleares ou núcleos com as suas metades/outros núcleos parecendo imagens especulares uns dos outros, cada uma contendo nucléolos grandes acidófilos (semelhantes a inclusões) circundados por uma zona clara, são particularmente características, com aspectos que em conjunto se assemelham a olhos de coruja**. A membrana nuclear é distinta. Células RS típicas e suas variantes apresentam inunofenótipo característico, já que expressam CD15 e CD30, e deixam de expressar CD45 (antígeno leucocitário comum), antígenos de células B e de células T. Como devemos notar, as células RS "clássicas" são comuns no subtipo celularidade mista, incomuns no subtipo esclerose nodular e raras no subtipo predominância linfocítica; nestes dois últimos subtipos, outras variantes características das células RS predominam.

O linfoma de Hodgkin do tipo esclerose nodular é a forma mais comum. É igualmente frequente em homens e mulheres, e apresenta grande propensão de envolver os linfonodos da cervical inferior, supraclaviculares e do mediastino. A maioria dos pacientes são adolescentes ou jovens adultos, e o prognóstico geral é excelente. Caracteriza-se morfologicamente pela

- Presença de uma particular variante da célula RS, a célula lacunar (Fig. 11-21). Essa célula grande apresenta um único núcleo multilobulado, nucléolos pequenos múltiplos e citoplasma abundante de coloração pálida. Em secções de tecido fixado por formol, o citoplasma frequentemente é rompido, deixando o núcleo em um espaço vazio (lacuna).

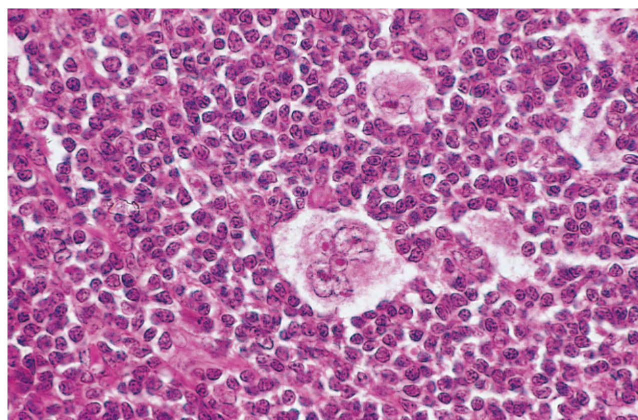


Figura 11-21 Linfoma de Hodgkin, tipo esclerose nodular — linfonodo. Observa-se uma "célula lacunar" distinta com núcleo multilobulado contendo muitos nucléolos pequenos, localizada em um espaço vazio criado pela retração do seu citoplasma. Encontra-se circundada por linfócitos.
(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

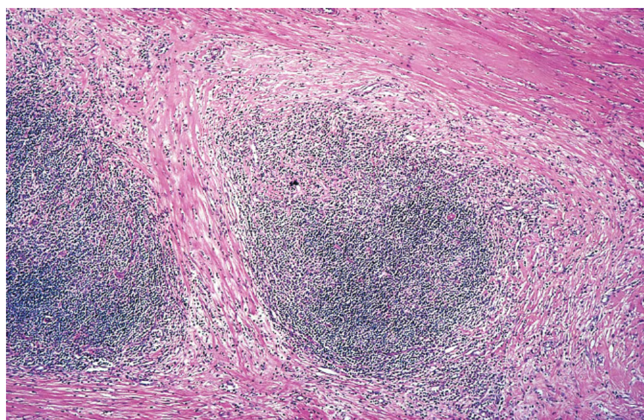


Figura 11-22 Linfoma de Hodgkin, tipo esclerose nodular — linfonodo. Essa imagem em pequeno aumento mostra bandas bem definidas de colágeno acelular róseo que subdividiram as células tumorais em nódulos.
(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

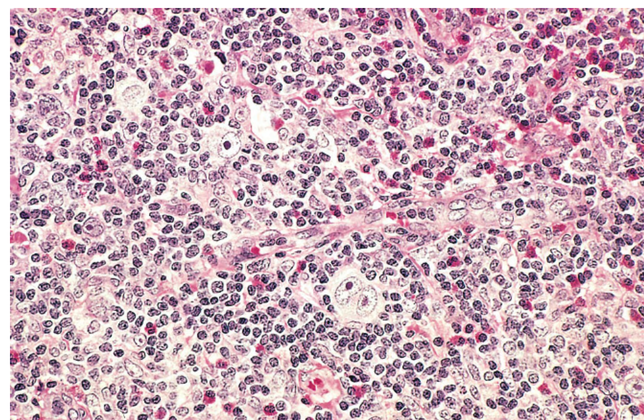


Figura 11-23 Linfoma de Hodgkin, tipo celularidade mista — linfonodo. Uma célula de Reed-Sternberg binucleada diagnóstica é circundada por eosinófilos, linfócitos e histiócitos.
(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

O imunofenótipo das variantes lacunares é idêntico àquele das outras células RS encontradas nos subtipos clássicos.

- Presença de faixas de colágeno divide o tecido linfoide em nódulos circunscritos (Fig. 11-22). A fibrose pode ser escassa ou abundante, e o infiltrado celular apresenta várias proporções de linfócitos, eosinófilos, histiócitos e células lacunares.

O **linfoma de Hodgkin do tipo celularidade mista** constitui a forma mais comum de linfoma de Hodgkin em pacientes com idade superior a 50 anos, e abrange cerca de 25% dos casos totais. As células RS clássicas são numerosas em meio a um infiltrado inflamatório heterogêneo contendo linfócitos pequenos, eosinófilos, plasmócitos e macrófagos (Fig. 11-23). Esse subtipo apresenta maior tendência de disseminação e também de associação a manifestações sistêmicas quando comparado ao subtipo da esclerose nodular.

Linfoma de Hodgkin do tipo predominância de linfócitos. Essa variante, responsável por cerca de 5% dos linfomas de Hodgkin, caracteriza-se pela presença da variante linfo-histiocítica (L&H) das células RS, as quais apresentam núcleo delicado e multilobulado, cujo aspecto foi comparado com uma pipoca ("célula em pipoca"). As variantes celulares L&H geralmente são encontradas em grandes nódulos contendo principalmente células B pequenas em repouso misturadas a variado número de macrófagos (Fig. 11-24). Outros tipos de células reativas, como eosinófilos, neutrófilos e plasmócitos, encontram-se escassos ou ausentes, e células RS típicas são raras. Diferentemente das variantes das células de Reed-Sternberg nas formas "clássicas" do linfoma de Hodgkin, as variantes L&H expressam marcadores de células B (p. ex., CD20) e geralmente são negativas para CD15 e CD30. A maioria dos pacientes com esse subtipo desenvolve linfadenopatia cervical isolada ou axilar e, de modo geral, o prognóstico é excelente.

Outras Considerações no Diagnóstico Histológico. Torna-se evidente que o linfoma de Hodgkin apresenta vasta gama de padrões histológicos e que certas formas, com sua fibrose característica, eosinófilos, neutrófilos e plasmócitos, assemelham-se de modo traiçoeiro a um processo reativo inflamatório. **O diagnóstico histológico definitivo do linfoma de Hodgkin baseia-se na identificação definitiva das células RS ou de suas variantes em meio às células reativas**. A imunofenotipagem apresenta um importante papel coadjuvante na distinção entre o linfoma de Hodgkin, as condições reativas e outras formas de linfoma. Em todos os subtipos, o envolvimento do baço, fígado, medula óssea e outros órgãos pode aparecer no momento oportuno e apresentar-se como nódulos irregulares compostos de uma miscelânea de células RS e células reativas, similar ao padrão observado nos linfonodos.

PATOGENIA

A origem das células RS permaneceu obscura durante o século XIX e a maior parte do século XX, entretanto sua origem foi finalmente esclarecida através de estudos moleculares sofisticados realizados em uma única célula RS microdissecada. Esses estudos mostraram que cada célula RS, independentemente do caso, apresentava os mesmos rearranjos no gene da imunoglobulina. Além disso, demonstrou-se que os genes da imunoglobulina rearranjados sofreram também hipermutação somática. Como resultado, chegou-se ao consenso de que

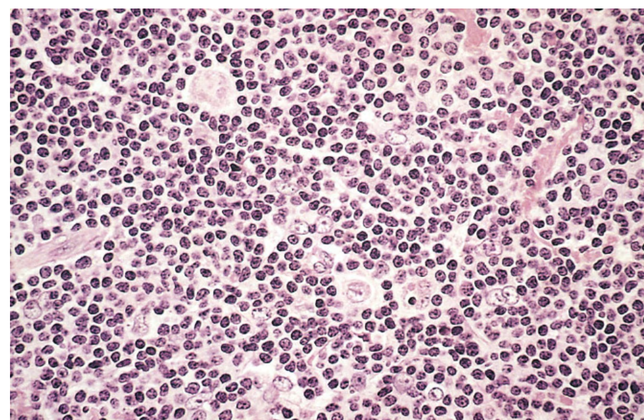


Figura 11-24 Linfoma de Hodgkin, tipo predominância de linfócitos — linfonodo. Observam-se numerosos linfócitos de aspecto maduro, circundando grandes células variantes linfocíticas e histiocíticas esparsas, de coloração pálida (células em "pipoca").
(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

o linfoma de Hodgkin é uma neoplasia derivada de células B do centro germinativo.

Os eventos que transformam essas células e alteram sua aparência e expressões gênicas permanecem obscuros. Uma das hipóteses indica o envolvimento do EBV. **O EBV encontra-se presente nas células RS em até 70% dos casos do subtipo celularidade mista e em uma fração menor das outras formas "clássicas" do linfoma de Hodgkin**. Ainda mais importante, a integração do genoma do EBV é idêntica em todas as células RS de um mesmo caso, indicando que a infecção precede a transformação e expansão clonal (e, portanto, pode estar relacionada a elas). Por conseguinte, como no linfoma de Burkitt e nos linfomas de células B em pacientes imunodeficientes, a infecção pelo EBV provavelmente consiste em uma das várias etapas que contribuem para o desenvolvimento do tumor, particularmente no subtipo celularidade mista.

O infiltrado inflamatório característico, não neoplásico, surge após estímulo de várias citocinas, algumas secretadas pelas células RS, incluindo a IL-5 (que atrai e ativa os eosinófilos), o fator transformador de crescimento β (um fator fibrogênico) e a IL-13 (que pode estimular as células RS através de mecanismos autócrinos). Além disso, as células inflamatórias responsivas produzem fatores adicionais, como o ligante do CD30, que auxilia no crescimento e na sobrevida das células RS e contribui ainda mais para a reação tecidual.

Estadiamento e Características Clínicas. Os linfomas de Hodgkin, como os LNHs, geralmente se manifestam como linfadenopatia indolor. Apesar de a distinção definitiva do LNH ser possível apenas através do exame da biópsia do linfonodo, vários aspectos clínicos favorecem o diagnóstico do linfoma de Hodgkin (Tabela 11-9). Uma vez estabelecido o diagnóstico, *o estadiamento é utilizado para guiar a terapia e determinar o prognóstico* (Tabela 11-10). Os pacientes mais jovens com subtipos mais favoráveis tendem a apresentar a doença no estágio I ou II, com ausência de manifestações sistêmicas. Os pacientes que se encontram em estágios avançados da doença (estágios III e IV) apresentam maior propensão às manifestações sistêmicas como febre, perda de peso, prurido e anemia. Devido a complicações de longo prazo causadas pela radioterapia, mesmo pacientes no estágio I da doença são tratados com quimioterapia sistêmica. A doença mais avançada geralmente é tratada também com quimioterapia e, em alguns casos, complementada com radioterapia de campo restrito nos locais onde é acentuada. As perspectivas para os pacientes com linfoma de Hodgkin, mesmo aqueles em estágio avançado, são muito boas. A taxa de sobrevida de cinco anos para pacientes no estágios I-A ou II-A é de quase 100%. Mesmo em casos avançados (estágios IV-A ou IV-B), a taxa de sobrevida geral de cinco anos livre da doença é em torno de 50%. Verificou-se que, entre os sobreviventes tratados com radioterapia, o risco de desenvolvimento de certas malignidades, como câncer de pulmão, melanoma e câncer de mama, é maior. Esses resultados preocupantes impulsionaram o desenvolvimento de novos regimes terapêuticos que minimizam o uso da radioterapia e empregam agentes menos tóxicos. Os anticorpos anti-CD30 produziram respostas excelentes em pacientes portadores da doença onde a terapia convencional não foi eficiente, sendo considerada uma terapia-"alvo" promissora.

Tabela 11-9 Diferenças Clínicas entre os Linfomas de Hodgkin e Não Hodgkin

Linfoma de Hodgkin	Linfoma Não Hodgkin
Mais frequentemente localizado em um único grupo axial de linfonodos (cervical, mediastinal, para-aórtico)	Comprometimento mais frequente de múltiplos linfonodos periféricos
Disseminação ordenada por contiguidade	Disseminação não contígua
Linfonodos mesentéricos e anel de Waldeyer raramente comprometidos	Anel de Waldeyer e linfonodos mesentéricos comumente afetados
Comprometimento extranodal incomum	Comprometimento extranodal comum

Tabela 11-10 Estadiamento Clínico dos Linfomas de Hodgkin e Não Hodgkin (Classificação de Ann Arbor)*

Estágio	Distribuição da Doença
I	Comprometimento de uma única região linfonodal (I) ou comprometimento de um único órgão ou sítio extralinfático (I_E)
II	Comprometimento de duas ou mais regiões linfonodais do mesmo lado do diafragma isoladamente (II) ou comprometimento limitado de órgão ou tecido extralinfático contíguo (II_E)
III	Comprometimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma (III) podendo incluir o baço (III_S), comprometimento limitado de órgão ou sítio extralinfático contíguo (III_E) ou ambos (III_{ES})
IV	Focos múltiplos ou disseminados de comprometimento de um ou mais órgãos ou tecidos extralinfáticos, com ou sem comprometimento linfático

*Todos os estágios são ainda subdivididos com base na ausência (A) ou presença (B) dos seguintes sinais e sintomas clínicos: febre significativa, sudorese noturna, perda de peso inexplicada superior a 10% do peso corporal normal.

De Carbone PT et al: Symposium (Ann Arbor): staging in Hodgkin disease. Cancer Res 31:1707, 1971.

Diversas Neoplasias Linfoides

Entre as muitas outras formas de neoplasia linfoide descritas na classificação da OMS, algumas com aspectos importantes clínicos ou distintos merecem uma breve discussão.

Linfoma Extranodal da Zona Marginal

Esse tumor de células B indolente surge mais comumente nos tecidos epiteliais, como no estômago, glândulas salivares, intestinos delgado e grosso, pulmões, órbita e mama. Os linfomas extranodais da zona marginal tendem a se desenvolver no estabelecimento de distúrbios autoimunes (como a síndrome de Sjögren e a tireoidite de Hashimoto) ou em infecções crônicas (como a gastrite causada por *H. pylori*), sugerindo que a estimulação antigênica sustentada contribui para o seu desenvolvimento. No caso do linfoma gástrico da zona marginal associado ao *H. pylori*, a eliminação do microrganismo com a terapia antibiótica frequentemente induz uma regressão das células tumorais que depende das citocinas secretadas pelas células T específicas contra o *H. pylori* para o seu crescimento e sua sobrevida (Capítulo 5). Quando se desenvolve em outros locais, esses linfomas são frequentemente curados através da excisão local ou radioterapia. Várias anormalidades citogenéticas recorrentes são observadas, sendo a mais comum a translocação (11;18) envolvendo os genes *MALT1* e *IAP2*. De importância clínica, a presença da t(11;18) é altamente preditiva da ausência de resposta dos tumores gástricos à antibioticoterapia.

Leucemia de Células Pilosas

A leucemia de células pilosas consiste em uma neoplasia incomum e indolente de células B, caracterizada pela presença de células leucêmicas com projeções finas, semelhantes a pelos. As células tumorais expressam marcadores de células pan-B (CD19

e CD20), imunoglobulina de superfície, assim como CD11c e CD103; os dois últimos antígenos não são expressos na maioria dos outros tumores de células B, tornando-se úteis para o estabelecimento do diagnóstico. Praticamente todos os casos encontram-se associados com mutações ativadoras na serina/treonina quinase BRAF, que se encontra também mutada em vários outros cânceres (Capítulo 5).

A leucemia de células pilosas ocorre principalmente em homens de idade avançada, e suas manifestações resultam da infiltração da medula óssea e do baço. A *esplenomegalia*, muitas vezes maciça, é a mais comum e representa, em alguns casos, apenas um achado físico. Observa-se *pancitopenia*, resultante da infiltração medular e sequestro esplênico, em mais da metade dos casos. O comprometimento dos linfonodos é observado em raros casos. A *leucocitose é comum*, estando presente em 15-20% dos pacientes; entretanto, "células pilosas" dispersas podem ser identificadas nos esfregaços de sangue periférico na maioria dos casos. A doença é indolente, mas progressiva se não tratada; a pancitopenia e as infecções causam os principais problemas clínicos. Ao contrário de grande parte das outras neoplasias linfoides indolentes, esse tumor é extremamente sensível a agentes quimioterápicos, particularmente os nucleosídeos de purina. Observam-se respostas completas e duradouras, sendo o prognóstico geral excelente.

Micose Fungoide e Síndrome de Sézary

Esses tumores de células T CD4+ neoplásicas acometem a pele; como resultado, frequentemente são chamados de *linfomas cutâneos de células T*. A micose fungoide geralmente se manifesta como erupção eritrodérmica que progride ao longo do tempo para uma fase em placa e finalmente para uma fase tumoral. Histologicamente, ocorre infiltração da epiderme e da derme superior por células T neoplásicas, que exibem frequentemente aparência cerebriforme produzida por invaginações acentuadas das membranas nucleares. Com a progressão da doença, surgem disseminações nos linfonodos e nas vísceras. A síndrome de Sézary consiste em uma variação clínica caracterizada por (1) eritrodermia exfoliativa generalizada e (2) células tumorais (células de Sézary) no sangue periférico. As células tumorais circulantes também se encontram presentes em até 25% dos casos de micose fungoide nas fases em placa ou tumoral. Os pacientes diagnosticados na fase precoce da micose fungoide frequentemente sobrevivem por muitos anos, enquanto os pacientes com a doença na fase tumoral, doença visceral ou síndrome de Sézary sobrevivem, em média, por 1-3 anos.

Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto

Essa é uma neoplasia de células T CD4+ causada por um retrovírus, o vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1). A infecção por HTLV-1 é endêmica no sul do Japão, na Bacia do Caribe e na África Ocidental, ocorrendo esporadicamente em outros locais, inclusive no sudeste dos Estados Unidos. A patogenia desse tumor é discutida no Capítulo 5. Em adição às malignidades linfoides, a infecção pelo HTLV-1 também pode causar *mielite transversa*, uma doença desmielinizante progressiva que afeta o sistema nervoso central e a medula espinhal.

A leucemia/linfoma de células T do adulto está comumente associada a lesões na pele, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, hipercalcemia e número variado de linfócitos malignos no sangue periférico. Além do CD4, as células leucêmicas expressam altos níveis de CD25, o receptor da cadeia α da IL-2. Na maioria dos casos, o tumor é muito agressivo e não responde bem ao tratamento. A sobrevida mediana é de cerca oito meses. Em 15-20% dos pacientes, a doença segue um curso crônico semelhante ao da micose fungoide.

Linfoma de Células T Periféricas

Esse grupo heterogêneo de tumores abrange cerca de 10-15% dos LNHs de adultos. Apesar de vários subtipos raros serem classificados nessa categoria, a maioria dos tumores desse grupo é inclassificável. Em geral, caracterizam-se como tumores agressivos que não respondem bem à terapia. Além disso, por serem tumores de células T funcionais, os pacientes frequentemente sofrem de sintomas relacionados com produtos inflamatórios derivados do tumor, mesmo quando a carga tumoral é relativamente baixa.

RESUMO

Neoplasias Linfoides

- A classificação é baseada na célula de origem e no estado de diferenciação.
- Os tipos mais comuns em crianças são as leucemias lifoblásticas/linfomas linfoblásticos derivados de células B e T precursoras.
  - Esses tumores altamente agressivos se manifestam por sinais e sintomas relativos à insuficiência da medula óssea ou ao crescimento rápido de massas tumorais.
  - Células tumorais contendo lesões genéticas que bloqueiam a diferenciação, levando ao acúmulo de blastos imaturos, não funcionais.
- Os tipos mais comuns em adultos são os linfomas não Hodgkin de células B derivados dos centros germinativos.

Linfoma Linfocítico de Células Pequenas/Leucemia Linfocítica Crônica

- Esse tumor de células B maduras geralmente se manifesta através do acometimento da medula óssea e dos linfonodos.
- Tipicamente, apresenta curso indolente, comumente associado a anormalidades imunes, incluindo suscetibilidade aumentada a infecções e distúrbios autoimunes.

Linfoma Folicular

- As células reproduzem o padrão de crescimento das células B dos centros germinativos normais; a maioria dos casos está associado à translocação (14;18) que resulta em uma superexpressão da BCL2.

Linfoma de Células do Manto

- Esse tumor de células B maduras geralmente se manifesta de modo avançado afetando linfonodos, medula óssea e locais extranodais como o intestino.
- Identificou-se sua associação à translocação (11;14), que resulta em uma superexpressão da ciclina D1, um regulador da progressão do ciclo celular.

Linfoma Difuso de Grandes Células B

- Esse grupo heterogêneo de tumores de células B maduras apresenta morfologia de células grandes e comportamento clínico agressivo, representando o tipo mais comum de linfoma.
- Rearranjos ou mutações do gene *BCL6* são associações já identificadas; um terço surge de linfomas foliculares e possui a translocação (14;18) envolvendo o *BCL2*.

Linfoma de Burkitt

- Esse tumor muito agressivo de células B maduras geralmente surge em locais extranodais.

- Uma associação uniforme com translocações envolvendo o proto-oncogene *MYC* foi estabelecida.
- As células tumorais frequentemente apresentam infecção latente pelo vírus Epstein-Barr (EBV).

Mieloma Múltiplo
- Esse tumor de plasmócitos frequentemente se manifesta por múltiplas lesões líticas ósseas associadas a fraturas patológicas e hipercalcemia.
- Os plasmócitos neoplásicos suprimem a imunidade humoral normal e secretam fragmentos de imunoglobulinas que são nefrotóxicos.

Linfoma de Hodgkin
- Esse tumor incomum é composto principalmente de linfócitos reativos, macrófagos e células estromais.
- As células malignas de Reed-Sternberg constituem uma pequena parte da massa tumoral.

A Tabela 11-8 lista os aspectos de entidades específicas.

Neoplasias Mieloides

As neoplasias mieloides se originam de células progenitoras hematopoéticas e tipicamente resultam em proliferações clonais que substituem as células normais da medula óssea. Existem três grandes categorias da neoplasia mieloide. Nas *leucemias mieloides agudas* (LMAs), as células neoplásicas são bloqueadas em uma fase precoce do desenvolvimento da célula mieloide. As células mieloides imaturas (blastos) se acumulam na medula, substituem os elementos normais e frequentemente circulam no sangue periférico. Nos *distúrbios mieloproliferativos*, o clone neoplásico continua o processo de diferenciação terminal, entretanto exibe crescimento aumentado ou desregulado. Comumente, os distúrbios mieloproliferativos estão associados ao aumento de um ou mais de um dos elementos constituintes (eritrócitos, plaquetas e/ou granulócitos) do sangue periférico. Nas *síndromes mielodisplásicas*, a diferenciação terminal ocorre, mas de modo desordenado e ineficiente, levando ao aparecimento de precursores medulares displásicos e citopenias no sangue periférico.

Apesar de essas três categorias fornecerem um ponto inicial útil, as divisões entre as neoplasias mieloides às vezes se misturam. Tanto as síndromes mielodisplásicas quanto os distúrbios mieloproliferativos frequentemente se transformam em LMA, e algumas neoplasias apresentam características tanto da mielodisplasia quanto dos distúrbios mieloproliferativos. Como todas as neoplasias mieloides surgem de progenitores precoces multipotentes, a relação próxima entre esses distúrbios não é surpreendente.

Leucemia Mieloide Aguda

A LMA afeta primariamente adultos mais velhos; a idade média é de 50 anos. É bem heterogênea, como será discutido adiante. Os sinais e sintomas clínicos assemelham-se àqueles produzidos pela LLA e geralmente se relacionam à substituição dos elementos medulares normais por blastos leucêmicos. Fadiga, palidez, sangramento anormal e infecções são comuns em pacientes recentemente diagnosticados, tipicamente dentro de poucas semanas após o início dos sintomas. A esplenomegalia e a linfadenopatia geralmente são menos proeminentes que na LLA, entretanto em raros casos a LMA se assemelha ao linfoma, devido ao aparecimento de distinta massa tecidual (chamada de sarcoma granulocítico). O diagnóstico e a classificação da LMA baseiam-se nos achados morfológicos, histoquímicos, imunofenotípicos e cariótipos. Dentre eles, o cariótipo é o mais preditivo do resultado (prognóstico).

PATOGENIA

A maioria das LMAs apresenta mutações em genes que codificam fatores de transcrição necessários para a diferenciação mieloide normal. Essas mutações interferem na diferenciação dos precursores das células mieloides, levando ao acúmulo de precursores mieloides (blastos) na medula. A translocação (15;17) na leucemia promielocítica aguda desperta interesse especial, resultando na fusão do gene do receptor α do ácido retinoico (*RARA*) no cromossomo 17 com o gene *PML* no cromossomo 15. O gene quimérico produz a proteína de fusão PML/RARα que bloqueia a diferenciação mieloide no estágio promielocítico provavelmente, em parte, pela inibição da função dos receptores normais do ácido retinoico. Notavelmente, doses farmacológicas do ácido *all-trans retinoic* (ATRA), um análogo da vitamina A (Cap. 7), supera esse bloqueio e induz os promielócitos neoplásicos a se diferenciarem rapidamente em neutrófilos. Como os neutrófilos morrem após uma vida útil média de seis horas, o tratamento com ATRA rapidamente extingue o tumor. O efeito é muito específico; as LMAs sem translocações envolvendo o RARA não respondem ao tratamento com ATRA. Mais recentemente, **demonstrou-se que a combinação do ATRA com o trióxido de arsênio, um sal que induz a degradação da proteína de fusão PML/RARA, é ainda mais eficaz que a administração somente do ATRA, levando à cura mais de 80% dos pacientes.** Esse é um importante exemplo de terapia altamente eficiente dirigida a um defeito molecular tumoral específico.

Outro estudo utilizando camundongos transgênicos ou *knock-in* demonstrou que mutações em fatores de transcrição encontradas na LMA não são suficientes para causar a doença. Algumas das outras mutações implicadas na LMA não apresentam efeitos na diferenciação, entretanto aumentam a proliferação e a sobrevida celular. Um exemplo envolve a FLT3, um receptor da tirosina quinase que é ativado por mutações em alguns subtipos da LMA, inclusive na leucemia promielocítica aguda. Supostas mutações colaboradoras em muitos outros genes da tirosina quinase e no RAS, um oncogene que é mutado em diversas formas de câncer, também foram detectadas.

MORFOLOGIA

Por definição, na LMA os blastos mieloides ou os promielócitos constituem mais de 20% do componente celular da medula óssea. Os **mieloblastos** (precursores dos granulócitos) possuem a cromatina nuclear delicada, 3-4 nucléolos e finos grânulos citoplasmáticos azurofílicos (Fig. 11-14, B). **Bastonetes de Auer**, estruturas distintas em forma de bastonete e de coloração vermelha, podem estar presentes nos mieloblastos ou em células mais diferenciadas; são particularmente numerosos na leucemia promielocítica aguda (Fig. 11-25). Os bastonetes de Auer são específicos de mieloblastos neoplásicos, tornando-se um achado diagnóstico útil quando presentes. Nos outros subtipos da LMA, monoblastos, eritroblastos ou megacarioblastos predominam.

Classificação. *As LMAs são diversas em termos de genética, linhagem celular e grau de maturação.* A classificação da OMS baseia-se em todos esses aspectos para a divisão da LMA em quatro categorias (Tabela 11-11): (1) LMAs associadas a aberrações genéticas específicas, que são importantes porque predizem o resultado (prognóstico) e guiam a terapia; (2) LMAs com displasia, muitas das quais surgem de síndromes mielodisplásicas; (3) LMAs que

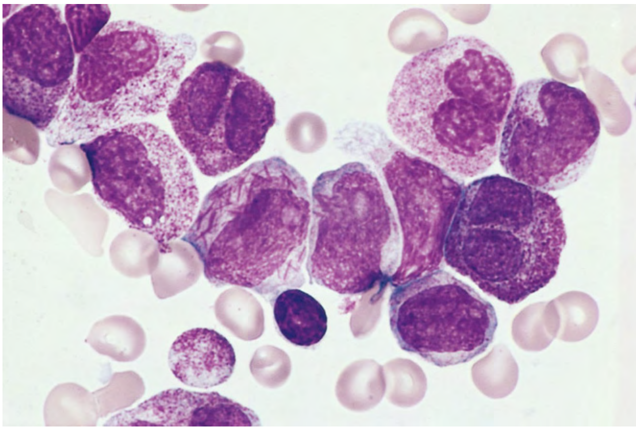


Figura 11-25 Leucemia promielocítica aguda — aspirado da medula óssea. Os promielócitos neoplásicos possuem numerosos grânulos azurofílicos e anormalmente grosseiros. Outros achados característicos incluem a presença de várias células com núcleo bilobulado e uma célula no centro do campo contendo múltiplos bastonetes de Auer em forma de agulha. *(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

se desenvolvem após quimioterapia genotóxica; e (4) LMAs que não apresentam nenhuma das características anteriores. As LMAs da última categoria são subclassificadas de acordo com a linhagem de diferenciação predominante que o tumor exibe.

Imunofenótipo. A expressão dos marcadores imunológicos é heterogênea na LMA. A maioria dos tumores expressa alguma combinação de antígenos associados à linhagem mieloide, como CD13, CD14, CD15, CD64 ou CD117 (cKIT). O CD33 é expresso pelas células primordiais pluripotentes, porém é mantido nas células progenitoras mieloides. Tais marcadores são úteis na distinção entre LMA e LLA (Fig. 11-14) e na identificação das LMAs com diferenciação mínima.

Prognóstico. A LMA é uma doença devastadora. Os tumores com anormalidades de "bom risco" no cariótipo (t[8,21], inv[16]) são associados a 50% de chance de sobrevida a longo prazo livre da doença, entretanto a sobrevida global em todos os pacientes varia de 15-30% com a quimioterapia convencional. Um ponto brilhante consiste na melhoria dos resultados terapêuticos da leucemia promielocítica aguda, provocada pelo tratamento direcionado com a administração de ATRA e sais de arsênico. Número crescente de pacientes com LMA está sendo tratado com abordagens mais agressivas, como o transplante de células progenitoras hematopoéticas alogênicas.

Tabela 11-11 Classificação da OMS das Leucemias Mieloides Agudas (LMA)

Classe	Prognóstico
I. LMA com Translocações Cromossômicas Recorrentes	
LMA com t(8;21)(q22;q22); gene de fusão *CBFA/ETO*	Favorável
LMA com inv(16)(p13;q22); gene de fusão CBFB/MYHII	Favorável
LMA com t(15;17)(q22;q21.1); gene de fusão *PML/RARA*	Favorável
LMA com t(11q23;variante); genes de fusão *MLL*	Pobre
LMA com *NPMI* mutado	Variável
II. LMA com Displasia Multilinhagens	
Com síndrome mielodisplásica prévia	Muito pobre
Sem síndrome mielodisplásica prévia	Pobre
III. LMA, Relacionada com a Terapia	
Relacionada a agentes alquilantes	Muito pobre
Relacionada a epipodofilotoxina	Muito pobre
IV. LMA, Não Classificada de Outra Forma	
Subclasses definidas pelo tipo e extensão da diferenciação (p. ex., mielocítica, monocítica)	Intemediário

NPMI, nucleofosmina I; OMS, Organização Mundial da Saúde.

Síndromes Mielodisplásicas

Nas síndromes mielodisplásicas (SMDs), a medula óssea é parcial ou totalmente substituída pela progênie clonal de uma célula primordial multipotente e transformada, que retém a capacidade de se diferenciar em eritrócitos, granulócitos e plaquetas, porém de maneira ineficiente e desordenada. Como resultado, a medula é geralmente hipercelular ou normocelular, entretanto o sangue periférico apresenta uma ou mais citopenias. O clone anormal da célula primordial na medula óssea é geneticamente instável e propenso à aquisição de mutações adicionais, além da eventual transformação em LMA. A maioria dos casos é idiopática, porém alguns se desenvolvem após a quimioterapia com agentes alquilantes ou exposição à terapia com radiação ionizante.

PATOGENIA

A patogenia da SMD é pouco esclarecida. Estudos citogenéticos revelam anormalidades clonais em até 70% dos casos. As translocações geralmente não estão presentes, enquanto perdas ou ganhos de cromossomos inteiros ou partes deles são frequentes. Algumas **anormalidades comuns do cariótipo incluem a monossomia do 5 ou 7; deleções de 5q, 7q e 20q;** e trissomia do 8. Trabalhos recentes sugerem que a região crítica deletada no 5q contém genes que codificam uma proteína ribossomal e vários micro-RNAs. A perda de todos esses genes parece contribuir para um subtipo da SMD denominado síndrome 5q. Essa síndrome ocorre com mais frequência em mulheres, está associada a anemia severa e contagem de plaquetas preservada ou elevada, e responde frequentemente ao tratamento com análogos da talidomida, os quais se acreditam influenciar a interação entre os progenitores hematopoéticos e as células estromais da medula.

MORFOLOGIA

Nas SMDs, a medula é preenchida por precursores hematopoéticos de aparência anormal. Algumas das anormalidades mais comuns incluem os **precursores eritroides megaloblastoides**, semelhantes àqueles observados nas anemias megaloblásticas, formas eritroides com depósitos de ferro nas suas mitocôndrias (**sideroblastos em anel**), precursores de granulócitos com **grânulos anormais** ou maturação nuclear e pequenos megacariócitos com núcleo pequeno único ou núcleos múltiplos separados.

Apesar de essas síndromes serem frequentemente descritas como raras, atualmente acredita-se que a SMD seja tão comum quanto a LMA, afetando até 15.000 pacientes por ano nos Estados Unidos. A maioria dos indivíduos com SMD tem 50-70 anos de idade. Com resultado de citopenias, muitos sofrem de infecções, sintomas relacionados com anemia e hemorragias. A resposta à terapia convencional geralmente é pobre, talvez porque a SMD tenha

sua origem em danos às células primordiais. A transformação em LMA ocorre em 10-40% dos casos. O prognóstico é variável, a sobrevida mediana varia de 9-29 meses e é pior em pacientes com blastos medulares aumentados ou anormalidades citogenéticas no momento do diagnóstico.

Distúrbios Mieloproliferativos Crônicos

Os distúrbios mieloproliferativos crônicos são marcados pela hiperproliferação de progenitores mieloides neoplásicos que apresentam a capacidade de diferenciação terminal; como resultado, verifica-se aumento em um ou mais elementos celulares do sangue periférico. Os progenitores neoplásicos apresentam tendência de se disseminar para órgãos hematopoéticos secundários (baço, fígado e linfonodos), resultando em hepatoesplenomegalia (causada pela hematopoese neoplásica extramedular). *Uma ocorrência comum consiste na associação desses distúrbios com mutações ativadoras das enzimas tirosina quinases, que geram sinais constitutivos similares àqueles normalmente produzidos em resposta a fatores de crescimento hematopoéticos*. Essa descoberta fornece uma explicação satisfatória para a observada superprodução de células mieloides e é terapeuticamente importante devido à disponibilidade atual de inibidores da tirosina quinase.

Quatro entidades diagnósticas principais são reconhecidas: leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PCV), mielofibrose primária e trombocitemia essencial. A LMC é separada das outras formas devido à sua associação com uma anormalidade característica, o gene de fusão *BCR-ABL*, que produz a enzima BCR-ABL tirosina quinase constitutivamente ativa. Os distúrbios mieloproliferativos restantes *BCR-ABL* negativos apresentam considerável sobreposição clínica e genética. As anormalidades genéticas mais comuns nos distúrbios mieloproliferativos "BCR-ABL negativos" consistem nas mutações ativadoras da tirosina quinase JAK2, que ocorre em praticamente todos os casos de policitemia vera e em cerca de 50% dos casos de mielofibrose primária e trombocitemia essencial. Alguns raros distúrbios mieloproliferativos encontram-se associados a mutações ativadoras de outras tirosina quinases, como o fator α de crescimento derivado de plaquetas e o fator β de crescimento derivado de plaquetas. Além disso, todos os distúrbios mieloproliferativos apresentam propensões variáveis de transformação para a "fase de esgotamento", assemelhando-se à mielofibrose primária, ou para a "crise blástica", idêntica à leucemia aguda, ambas presumidamente desencadeadas pela aquisição de outras mutações somáticas. Apenas a LMC, a policitemia vera e a mielofibrose primária serão apresentadas aqui, visto que a trombocitemia essencial e outros distúrbios mieloproliferativos são muito raros para merecerem uma discussão.

Leucemia Mieloide Crônica

A LMC é uma doença que afeta principalmente adultos de 25-60 anos de idade. O pico de incidência localiza-se na quarta e quinta décadas de vida. Aproximadamente 4.500 novos casos são diagnosticados por ano nos Estados Unidos.

PATOGENIA

A LMC está sempre associada à presença do gene de fusão BCR-ABL. Em cerca de 95% dos casos, o gene *BCR-ABL* é resultante de uma translocação (9;22) balanceada que desloca o ABL do cromossomo 9 para uma posição adjacente ao BCR no cromossomo 22. Nos 5% dos casos restantes, o gene de fusão *BCR-ABL* é criado por rearranjos complexos ou citogeneticamente ocultos envolvendo mais de dois cromossomos. O gene de fusão *BCR-ABL* está presente nos precursores das células B, granulocíticos, eritroides, megacariocíticos e em alguns casos nos precursores de células T também, indicando que o tumor surge de uma célula progenitora hematopoética transformada. Apesar de o cromossomo Ph ser característico na LMC, ele se encontra também presente em 25% das LLAs de células B adultas e em um pequeno subgrupo de LMAs.

Como descrito no Capítulo 5, o gene *BCR-ABL* codifica uma proteína de fusão composta de porções do BCR e do domínio tirosina quinase do ABL. Os progenitores mieloides normais dependem de sinais gerados por fatores de crescimento e de seus receptores de crescimento e sobrevida. **A dependência dos progenitores da LMC de fatores de crescimento é marcadamente reduzida por sinais constitutivos gerados pelo BCR-ABL, os quais simulam os efeitos da ativação do receptor do fator de crescimento**. O curso inicial da doença, marcado por hematopoese excessiva, torna-se muito importante, visto que o BCR-ABL não inibe a diferenciação. Apesar da presença do gene de fusão BCR-ABL em múltiplas linhagens, por motivos ainda obscuros os efeitos pró-crescimento do BCR-ABL encontram-se principalmente restritos às linhagens granulocíticas e megacariocíticas.

MORFOLOGIA

Os achados do sangue periférico são altamente característicos. A contagem leucocitária é elevada, frequentemente excedendo 100.000 células/μL. **As células circulantes são predominantemente neutrófilos, metamielócitos e mielócitos** (Fig. 11-26), porém **basófilos** e **eosinófilos** estão também acentuados e as plaquetas geralmente aumentadas. Pequena proporção de mieloblastos, geralmente inferior a 5%, é frequentemente encontrada no sangue periférico. A medula óssea é hipercelular devido ao número aumentado de precursores granulocíticos e megacariocíticos. Os níveis de mieloblastos geralmente encontram-se levemente elevados. A polpa vermelha do baço aumentado assemelha-se à medula óssea devido à extensa presença de hematopoese extramedular. Essa proliferação celular aumentada frequentemente compromete o suprimento sanguíneo local, causando infartos esplênicos.

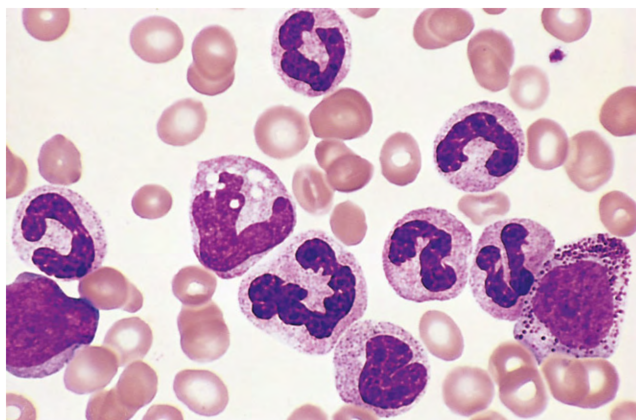


Figura 11-26 Leucemia mieloide crônica — esfregaço de sangue periférico. Observam-se formas granulocíticas em vários estágios de diferenciação. *(Cortesia do Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Características Clínicas

O desenvolvimento da LMC é frequentemente insidioso, visto que os sintomas iniciais são em geral não específicos (p. ex., fatigabilidade, fraqueza e perda de peso). Em alguns casos, o primeiro sintoma é uma sensação de tração no abdome causada pela *esplenomegalia*. De vez em quando pode se tornar necessária a distinção entre LMC e a "reação leucemoide", uma elevação drástica da contagem de granulócitos em resposta a infecções, estresse, inflamação crônica e certas neoplasias. Essa distinção pode ser realizada de modo definitivo através da detecção da presença do gene de fusão *BCR-ABL*, que pode ser efetuada por cariotipagem, hibridização *in situ* fluorescente ou reação de PCR.

A história natural da LMC inicialmente caracteriza-se por progressão lenta. Mesmo sem tratamento, a sobrevida mediana é três anos. Após um período variável (e imprevisível), aproximadamente metade dos casos de LMC entra em uma fase acelerada marcada por anemia crescente, trombocitopenia recente e aparecimento de anormalidades citogenéticas adicionais, finalmente se transformando em um quadro semelhante à leucemia aguda (crise blástica). Nos 50% dos casos restantes, a crise blástica ocorre abruptamente, sem a fase acelerada intermediária. Vale ressaltar que, em 30% dos casos, a crise blástica se assemelha à LLA de células B precursoras, atestando mais uma vez a origem da LMC, a partir de células primordiais hematopoéticas. Nos 70% dos casos restantes, a crise blástica se assemelha à LMA. Menos comumente, a LMC progride para uma fase de extensa fibrose da medula óssea assemelhando-se à mielofibrose primária.

Felizmente, para aqueles afetados, a história natural da LMC foi drasticamente alterada pela emergência de terapias direcionadas. Os inibidores da BCR-ABL tirosina quinase, como o imatinibe e o nilotinibe, induzem a remissão completa em grande parte dos pacientes com baixa toxicidade associada. O tratamento com inibidores da tirosina quinase, particularmente em pacientes com a doença em fase inicial, induz remissões sustentadas e pode prevenir o aparecimento da crise blástica, através da supressão da unidade proliferativa que leva à aquisição de novas mutações. Quando os pacientes em tratamento com inibidores da tirosina quinase têm uma recaída, seus tumores frequentemente apresentam mutações no domínio da BCR-ABL tirosina quinase que previnem a ligação das drogas inibidoras. Em estudos retrospectivos, essas mutações mostraram-se presentes em pequeno número de células no momento do diagnóstico. O crescimento seletivo dessas células é explicado por efeitos antitumorais poderosos dos inibidores BCR-ABL, e indica que muitos tumores resistentes ainda estão "viciados" nos sinais pró-crescimento criados pelo BCR-ABL. Para aqueles com doença resistente, o transplante de células-tronco hematopoéticas é curativo em 70% dos pacientes, porém apresenta riscos significativos, particularmente nos idosos.

Policitemia Vera

A policitemia vera é caracterizada por proliferação excessiva de elementos eritroides, granulocíticos e megacariocíticos (pan-mielose), mas *a maioria dos sinais e sintomas clínicos está relacionada com o aumento absoluto da massa eritrocitária*. A policitemia vera deve ser distinguida da policitemia relativa, resultante da hemoconcentração. Diferentemente das formas reativas de policitemia absoluta, a policitemia vera é associada a *baixos níveis de eritropoetina sérica*, que reflete o crescimento do clone neoplásico independente de fatores de crescimento. Esse comportamento deriva da presença de mutações ativadoras no JAK2, uma tirosina quinase que atua nas vias sinalizadoras do receptor da eritropoetina e de outros receptores de fatores de crescimento. A mutação mais comum no JAK2, uma substituição valina-fenilalanina no resíduo 617, reduz acentuadamente a dependência das células hematopoéticas por fatores de crescimento para seu crescimento e sobrevida, sugerindo que essa mutação apresenta um papel importante na patogenia desse distúrbio.

MORFOLOGIA

As principais alterações anatômicas na policitemia vera originam-se de aumentos do volume e viscosidade sanguínea causados pela policitemia. A congestão pletórica de muitos tecidos é característica. O fígado encontra-se aumentado e frequentemente contém pequenos focos de hematopoese extramedular. O baço geralmente se apresenta levemente aumentado (250-300 g) devido à congestão vascular. **Como resultado da viscosidade aumentada e da estase vascular, tromboses e infartos são comuns, particularmente no coração, baço e rins**. As hemorragias também ocorrem em cerca de um terço dos pacientes, provavelmente como resultado de distensão excessiva dos vasos sanguíneos e função plaquetária anormal. Estas afetam de modo mais frequente o trato gastrointestinal, orofaringe ou cérebro. A hemorragia pode ocorrer espontaneamente, entretanto com frequência é resultante de traumas pequenos ou procedimentos cirúrgicos. As plaquetas produzidas pelo clone neoplásico frequentemente são disfuncionais, um distúrbio que contribui para o risco elevado de trombose e sangramento. Como na LMC, o sangue periférico frequentemente apresenta basofilia.

A medula óssea é hipercelular devido ao número aumentado de formas eritroides, mieloides e magacariocíticas. Além disso, verifica-se algum grau de fibrose medular em 10% dos pacientes no momento do diagnóstico. Em um subgrupo de pacientes, observa-se a progressão para uma "fase de esgotamento" na qual a medula é largamente substituída por fibroblastos e colágeno.

Evolução Clínica

A policitemia vera instala-se de modo insidioso, geralmente no final da meia-idade. Os pacientes são pletóricos e frequentemente cianóticos. A histamina liberada pelos basófilos neoplásicos pode contribuir para o *prurido* e também pode ser responsável pela incidência elevada da *ulceração péptica*. Outras reclamações referem-se às tendências trombóticas e hemorrágicas e à hipertensão. *Cefaleia, tonteira, sintomas gastrointestinais, hematêmese e melena* são comuns. Devido à alta taxa de renovação celular, a gota sintomática é observada em 5-10% dos casos, e muito mais pacientes apresentam hiperuricemia sintomática.

O diagnóstico é geralmente realizado no laboratório. *A contagem de eritrócitos varia de 6-10 milhões/μL e o hematócrito é frequentemente de 60% ou mais*. A contagem de granulócitos pode ser tão alta quanto 50.000 células/μL, e a contagem plaquetária é frequentemente superior a 400.000/μL. A *basofilia* é comum. As plaquetas são funcionalmente anormais na maioria dos casos; observam-se *plaquetas* gigantes e fragmentos de megacariócitos frequentemente no sangue. Aproximadamente 30% dos pacientes desenvolvem *complicações trombóticas*, geralmente afetando o coração ou o cérebro. A trombose da veia hepática origina a síndrome de Budd-Chiari (Capítulo 15), uma complicação incomum, porém grave. *Hemorragias* menores (p. ex., epistaxe e sangramento gengival) são comuns, e aquelas associadas a risco de morte ocorrem em 5-10% dos pacientes. Nos pacientes sem tratamento médico, a morte é causada por complicações vasculares em um período de meses; entretanto, a sobrevida

mediana é aumentada para cerca de 10 anos através da redução da contagem eritrocitária para níveis próximos aos normais, por meio de flebotomias repetidas.

Infelizmente, a maior sobrevida revelou uma propensão da policitemia vera a evoluir para uma "fase de esgotamento" semelhante à mielofibrose primária. Após um intervalo médio de 10 anos, 15-20% dos casos sofrem essa transformação. Devido à extensa fibrose medular, a hematopoese ocorre no baço, que sofre aumento de tamanho marcante. A transformação para a "crise blástica" idêntica à LMA também ocorre, porém de modo menos frequente que na LMC. Atualmente, inibidores direcionados ao JAK2 encontram-se em fase de ensaios clínicos.

Mielofibrose Primária

No distúrbio mieloproliferativo conhecido como mielofibrose primária, uma "fase de esgotamento" da fibrose medular sobrevém cedo no curso da doença, frequentemente após um breve período de granulocitose e trombocitose. No deslocamento da hematopoese da medula fibrótica para o baço, fígado e linfonodos, desenvolve-se extrema esplenomegalia e hepatomegalia. A hematopoese extramedular nesses locais é desordenada e ineficiente, resultando em anemia e trombocitopenia. A neutropenia pode também ocorrer, mas tende a ser leve.

PATOGENIA

Os fibroblastos que produzem o colágeno na medula não são neoplásicos. Por outro lado, a fibrose medular é secundária a desarranjos nas células hematopoéticas. Acredita-se que **a proliferação de fibroblastos é estimulada pelo fator de crescimento derivado de plaquetas e pelo fator de transformação do crescimento β liberado pelos megacariócitos neoplásicos**. No momento em que os pacientes procuram atendimento médico, a fibrose medular e a marcante hematopoese extramedular geralmente são evidentes. Menos comumente, no momento do diagnóstico a fibrose medular é leve e o seu quadro clínico se assemelha àquele observado nos outros tipos de distúrbios mieloproliferativos.

De importância patogênica e possivelmente terapêutica, verifica-se a mesma mutação JAK2 encontrada na policitemia vera (uma mutação valina-fenilalanina no resíduo 617 de aminoácidos) em cerca de metade dos casos de mielofibrose primária (assim como uma proporção similar nos casos de trombocitemia essencial) — traço comum que enfatiza a sobreposição dessas entidades. Não se sabe ainda por que os tumores com a mesma mutação apresentam quadros clínicos tão variados.

MORFOLOGIA

O esfregaço do sangue periférico é marcadamente anormal (Fig. 11-27). **Os eritrócitos frequentemente exibem formas bizarras (dacriócitos, células em forma de lágrima)**, além de precursores nucleados eritroides juntamente com leucócitos imaturos (mielócitos e metamielócitos), uma combinação de achados denominada leucoeritroblastose. Plaquetas anormalmente grandes frequentemente também estão presentes. O **baço** encontra-se geralmente aumentado, às vezes pesando quase 4.000 g, por causa da extensa hematopoese extramedular. **Infartos esplênicos subcapsulares**, frequentemente múltiplos, são comumente observados. Nas regiões de hematopoese extramedular, os megacariócitos geralmente são numerosos e apresentam aspectos morfológicos bizarros de modo frequente. A **hepatomegalia** moderada devido à hematopoese extramedular é comum. Os **linfonodos** são também locais de hematopoese extramedular, porém não em grau suficiente para causar aumento considerável desses órgãos. A **medula óssea**, em casos avançados, torna-se hipocelular e difusamente fibrótica, enquanto, no início de seu curso, pode ser hipercelular com apenas áreas focais de fibrose. Durante a evolução clínica da doença, os megacariócitos medulares geralmente encontram-se aumentados em número e displásicos.

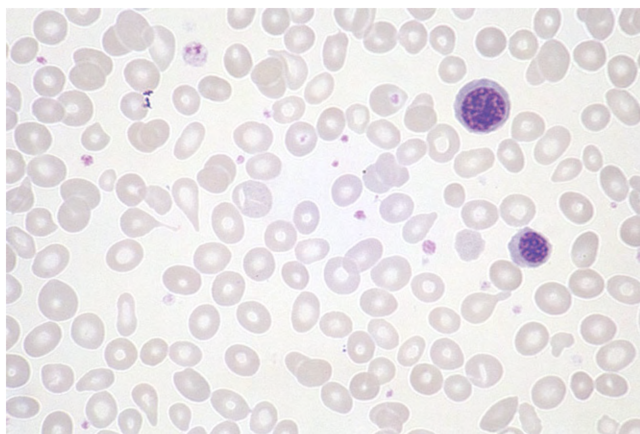


Figura 11-27 Mielofibrose primária — esfregaço de sangue periférico. Observam-se dois precursores eritroides e vários eritrócitos em forma de lágrima (dacriócitos). Constatou-se a presença de células mieloides em outros campos. Pode-se observar o quadro idêntico em outras doenças que produzem deformação e fibrose da medula óssea.

Evolução Clínica

No momento em que a maioria dos pacientes procura cuidados médicos, a doença já se encontra na fase de fibrose medular. A doença em estágio inicial pode apresentar características sugestivas de LMC, *contudo o cromossomo Ph está ausente*. A maioria dos pacientes apresenta anemia moderada a severa no momento do diagnóstico. A contagem de leucócitos pode estar normal, reduzida ou marcadamente elevada. No início do seu curso clínico, a contagem de plaquetas encontra-se normal ou elevada, contudo os pacientes desenvolvem eventualmente trombocitopenia. Devido à alta taxa de renovação celular, *a hiperuricemia e a gota* podem complicar o quadro clínico.

O prognóstico dessa doença é variável, entretanto a sobrevida mediana é de 4-5 anos. Existe a ameaça constante de episódios trombóticos e hemorrágicos derivados das anormalidades plaquetárias. Os infartos esplênicos são comuns. Cerca de 5-15% dos indivíduos afetados desenvolvem uma crise blástica semelhante à LMA.

RESUMO

Neoplasias Mieloides

Os tumores mieloides ocorrem principalmente em adultos e são classificados em três grupos principais:

- **Leucemias mieloides agudas (LMAs)**
  - Tumores agressivos compostos de blastos imaturos da linhagem mieloide, que substituem a medula e suprimem a hematopoese normal.

- Associadas a diversas mutações adquiridas que conduzem a uma expressão anormal de fatores de transcrição, os quais interferem na diferenciação mieloide.
- **Distúrbios mieloproliferativos**
  - Tumores mieloides nos quais a produção de elementos mieloides formados é inicialmente aumentada, causando altas contagens sanguíneas e hematopoese extramedular.
  - Comumente associados a mutações adquiridas que levam a uma ativação constitutiva das tirosina quinases, as quais simulam os sinais dos fatores de crescimento normais. As quinases patogênicas mais comuns incluem a BCR-ABL (associada à LMC) e a JAK2 mutada (associada à policitemia vera e à mielofibrose primária).
  - Todos podem se transformar em leucemia aguda e em uma fase escassa da fibrose medular associada à anemia, trombocitopenia e esplenomegalia.
- **Síndromes mielodisplásicas**
  - Tumores mieloides pobremente compreendidos caracterizados por hematopoese desordenada e ineficaz.
  - Manifestam-se através de uma ou mais citopenias e evoluem para LMA em 10-40% dos casos.

Neoplasias Histiocíticas

Histiocitose de Células de Langerhans

O termo *histiocitose* é uma designação "guarda-chuva" que abrange uma variedade de distúrbios proliferativos de células dendríticas ou macrófagos. Alguns, como os raros linfomas histiocíticos, são claramente neoplasias altamente malignas, enquanto outros, como a maioria das proliferações histiociticas nos linfonodos, são completamente benignos e reativos. Entre esses dois extremos, existe um grupo de tumores relativamente raros compostos de células de Langerhans, *as histiocitoses de células de Langerhans*. Como descrito no Capítulo 4, as células de Langerhans são células dendríticas imaturas encontradas na epiderme; células similares se localizam em muitos outros órgãos e têm como função a captura de antígenos e sua apresentação às células T.

As proliferações das células de Langerhans manifestam-se sob diferentes formas clínicas, entretanto acredita-se que todas variem do mesmo distúrbio básico. As células de Langerhans proliferativas expressam antígenos do MHC de classe II, CD1a e langerina. A langerina é uma proteína transmembranar encontrada nos *grânulos de Birbeck*, estruturas tubulares pentalaminares semelhantes a bastonetes que, em micrografias eletrônicas, apresentam periodicidade característica e algumas vezes uma extremidade terminal dilatada (aspecto de "raquete de tênis"). Ao microscópio óptico, as células de Langerhans proliferativas não se assemelham ao seu aspecto dendrítico normal. Em vez disso, apresentam citoplasma abundante, frequentemente vacuolado e núcleo vesiculado, aparência mais similar àquela dos macrófagos teciduais (chamados de histiócitos pelos morfologistas) — por isso, o nome *histiocitose de Langerhans*.

As histiocitoses de células de Langerhans se manifestam sob a forma de três entidades clinicopatologicas relativamente distintas. A *histiocitose disseminada aguda de células de Langerhans* (*doença de Letterer-Siwe*) ocorre mais frequentemente em crianças com idade inferior a dois anos. Manifesta-se tipicamente por lesões cutâneas multifocais que se assemelham grosseiramente a erupções seborreicas da pele e são compostas de células de Langerhans. A maioria dos pacientes afetados apresenta hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, lesões pulmonares e lesões osteolíticas destrutivas (em um estágio mais avançado). A infiltração extensiva da medula óssea frequentemente leva à pancitopenia e predisposição a infecções recorrentes, como a otite média e a mastoidite. A doença é rapidamente fatal se não tratada. Com quimioterapia intensiva, 50% dos pacientes sobrevivem cinco anos.

A *histiocitose monossistêmica de células de Langerhans* (*granuloma eosinofílico*) pode ser unifocal ou multifocal. Caracteriza-se por acúmulos expansivos e erosivos de células de Langerhans, geralmente nas cavidades medulares dos ossos ou, menos comumente, na pele, pulmões ou estômago. As células de Langerhans são misturadas com número variado de linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos, que são geralmente, mas nem sempre, proeminentes. Praticamente qualquer osso do sistema esquelético pode ser afetado; a calvária, as costelas e o fêmur são mais comumente afetados. A doença unifocal na maioria dos casos envolve o sistema esquelético, podendo apresentar-se de modo assintomático ou doloroso, com fraturas patológicas e frágeis. Consiste em um distúrbio indolente que pode se curar espontaneamente ou através de excisão local ou irradiação. A doença multifocal geralmente afeta crianças e tipicamente se manifesta por múltiplas massas erosivas ósseas, que em alguns casos se estendem aos tecidos moles. Em aproximadamente 50% dos casos, o comprometimento do pedículo hipofisário posterior do hipotálamo resulta em *diabetes insipidus*. A combinação de defeitos da calota craniana, *diabetes insipidus* e exoftalmia é denominada *tríade de Hand-Schüller-Christian*. Muitos pacientes apresentam regressões espontâneas, enquanto outros são tratados eficientemente com quimioterapia.

Um ponto importante na patogenia dos tumores de células de Langerhans consiste na descoberta de que suas diferentes formas clínicas encontram-se frequentemente associadas à mutação adquirida na serina/treonina quinase BRAF; uma substituição da valina por glutamato no resíduo 600 resulta na hiperatividade da quinase. Essa mesma mutação é encontrada em uma variedade de outros tumores, incluindo leucemia de células pilosas, nevos benignos, melanoma maligno, carcinoma papilar da tireoide e alguns cânceres de cólon (Capítulo 5). A BRAF é um componente da via de sinalização da Ras, que controla a proliferação e a sobrevida celular, efeitos que aparentemente contribuem para o crescimento das células de Langerhans neoplásicas.

DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS

Os distúrbios hemorrágicos são caracterizados clinicamente por sangramento anormal, que pode surgir espontaneamente ou após algum evento desencadeador (p. ex., trauma ou cirurgia). Como previamente descrito no Capítulo 3, a coagulação normal envolve a parede do vaso, as plaquetas e os fatores de coagulação. Por conseguinte, anormalidades em qualquer um desses componentes podem levar a sangramentos clinicamente significativos. Uma revisão dos exames laboratoriais utilizados na avaliação dos pacientes com suspeita de distúrbio hemorrágico, em conjunto com os princípios envolvidos e algumas considerações sobre os distúrbios específicos de coagulação, é apresentada a seguir.

Os testes mais importantes na investigação de suspeitas de coagulopatias incluem:

- *Tempo de protrombina* (TP). Esse teste avalia as vias extrínseca e comum da coagulação. Representa o tempo necessário para a coagulação do plasma (em segundos) após a adição de tromboplastina tecidual (p. ex., extrato cerebral) e íons Ca^{2+}. Um prolongamento do TP pode ser causado por deficiência dos fatores V, VII, X, protrombina ou fibrinogênio, como também pela presença de um inibidor adquirido (tipicamente um anticorpo) que interfere na via extrínseca.
- *Tempo de tromboplastina parcial* (TTP). Esse teste avalia as vias intrínseca e comum da coagulação. Nesse teste, determina-se o tempo (em segundos) necessário para haver coagulação do plasma após a adição de caolim, cefalina e Ca^{2+}. O caolim serve para ativar o fator XII, que é dependente de contato, e a cefalina substitui os fosfolipídeos plaquetários. A ocorrência de prolongamento do TTP pode ser causada pela deficiência dos fatores V, VIII, IX, X, XI, XII, protrombina ou fibrinogênio, assim como pela presença de um inibidor adquirido que interfere na via intrínseca.
- *Contagem plaquetária*. É efetuada em amostra de sangue anticoagulado, utilizando um contador eletrônico. A faixa de referência é de 150.000-450.000/μL. As contagens fora dessa faixa devem ser confirmadas através de exame visual do esfregaço de sangue periférico.
- *Testes da função plaquetária*. Atualmente não existe um teste que forneça avaliação adequada da complexa função das plaquetas. Os testes de agregação plaquetária que medem a resposta das plaquetas a certos agonistas e testes qualitativos/quantitativos do fator de Von Willebrand (o qual é necessário para a adesão plaquetária ao colágeno subvascular) são utilizados de modo comum na prática clínica. Um teste mais antigo, o tempo de sangramento, apresenta seu valor, contudo consome muito tempo e é de difícil padronização; assim sendo, é realizado raramente. Ensaios mais novos utilizando instrumentos que fornecem medidas qualitativas da função plaquetária são promissores, entretanto ainda não estão disponíveis para uso clínico rotineiro.

Além desses testes, outros mais especializados estão disponíveis e mensuram os níveis de fatores específicos de coagulação e produtos da degradação da fibrina ou avaliam a presença de anticoagulantes na circulação.

Os distúrbios hemorrágicos podem ser causados por anormalidades dos vasos, das plaquetas ou dos fatores de coagulação, isolados ou em combinação. As hemorragias causadas pela fragilidade vascular são observadas em casos de deficiência da vitamina C (escorbuto) (Capítulo 7), amiloidose sistêmica (Capítulo 4), uso crônico de glicocorticoides, condições raras herdadas que afetam os tecidos conjuntivos e em grande número de vasculites resultantes de infecções e de reações de hipersensibilidade. Essas vasculites incluem meningococcemia, endocardite infecciosa, riquetsioses, febre tifoide e púrpura de Henoch-Schönlein. Algumas dessas condições são discutidas em outros capítulos; outras estão fora do escopo deste livro. A hemorragia essencialmente resultante da fragilidade vascular é caracterizada pelo aparecimento "espontâneo" de petéquias e equimoses na pele e membranas mucosas (provavelmente resultantes de traumas pequenos). Na maioria dos casos, os testes laboratoriais de coagulação são normais. *A hemorragia também pode ser desencadeada por condições sistêmicas que causam inflamação ou danos às células endoteliais*. Se muito severas, tais agressões convertem o revestimento vascular em uma superfície protrombótica que ativa a coagulação no sistema circulatório, uma condição conhecida por coagulação intravascular disseminada (CID; discutida na próxima seção). Paradoxalmente, na CID, as plaquetas e os fatores de coagulação frequentemente são exauridos mais rapidamente do que a capacidade de reposição do organismo, resultando em deficiências que podem levar a sangramentos graves (condição conhecida como *coagulopatia de consumo*).

As deficiências plaquetárias (trombocitopenia) são consideradas uma causa importante de hemorragia. Elas ocorrem em uma variedade de condições clínicas discutidas adiante. Outros distúrbios hemorrágicos derivam de *defeitos qualitativos na função plaquetária*. Tais defeitos podem ser *adquiridos*, como na uremia, em certos distúrbios mieloproliferativos e após a ingestão de aspirina; ou *herdados*, como na doença de Von Willebrand e em outros raros distúrbios congênitos. Os sinais clínicos da inadequada função plaquetária incluem o fácil desenvolvimento de equimoses, os sangramentos nasais, os sangramentos excessivos causados por pequenos traumas e a menorragia.

Nos distúrbios hemorrágicos causados por defeitos em um ou mais fatores de coagulação, o TP, o TTP ou ambos encontram-se aumentados. Diferentemente dos defeitos plaquetários, as petéquias e o sangramento da mucosa geralmente não são observados. Por outro lado, hemorragias tendem a ocorrer em regiões do corpo sujeitas a traumas, como as articulações das extremidades inferiores. Hemorragia maciça pode ocorrer após cirurgias, procedimentos odontológicos ou traumas graves. Essa categoria inclui as hemofilias, um importante grupo de distúrbios da coagulação herdados.

Não é incomum o sangramento ocorrer como consequência de uma miscelânea de defeitos. Esse é o caso da CID, na qual tanto a trombocitopenia quanto as deficiências dos fatores de coagulação contribuem para o sangramento, e também o caso da doença de Von Willebrand, um distúbio herdado bastante comum no qual a função plaquetária e os fatores de coagulação (em menor grau) são anormais.

Após essa breve revisão, apresentaremos agora os distúrbios hemorrágicos específicos.

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

A coagulação intravascular disseminada (CID) ocorre como complicação de grande número de distúrbios. *A CID é causada pela ativação sistêmica da coagulação e resulta na formação de trombos em toda a microcirculação. Como consequência, as plaquetas e os fatores de coagulação são exauridos e, secundariamente, a fibrinólise é ativada*. Por conseguinte, a CID pode originar tanto a hipóxia tecidual e os microinfartos causados por microtrombos quanto um distúrbio hemorrágico relacionado com a ativação patológica da fibrinólise e à depleção dos elementos necessários para a hemóstase (por isso, o nome *coagulopatia de consumo*). Essa entidade provavelmente causa sangramentos de forma mais comum que todos os distúrbios da coagulação congênitos combinados.

PATOGENIA

Antes da discussão dos distúrbios específicos associados à CID, serão considerados, de modo geral, os mecanismos patogênicos envolvidos no desenvolvimento da coagulação intravascular. Referências a comentários prévios sobre a coagulação sanguínea normal (Capítulo 3) podem ser úteis neste momento. Basta recordar que a coagulação pode ser iniciada tanto pela via extrínseca, a qual é desencadeada pela liberação de fatores teciduais (tromboplastina tecidual), quanto pela via intrínseca, que envolve a ativação do fator XII pelo contato

com superfícies, colágeno ou outras substâncias carregadas negativamente. Ambas as vias culminam na geração de trombina. A coagulação normalmente é limitada pela rápida depuração dos fatores de coagulação ativados pelos macrófagos e fígado, por anticoagulantes endógenos (p. ex., proteína C) e pela ativação concomitante da fibrinólise.

Existem dois mecanismos principais que deflagram a CID: (1) a liberação de fator tecidual ou de substâncias tromboplásticas para a circulação e (2) a lesão disseminada das células endoteliais (Fig. 11-28). As substâncias tromboplásticas podem derivar de uma variedade de fontes — por exemplo, a placenta nas complicações obstétricas ou certos tipos de células cancerosas, particulamente aquelas da leucemia promielocítica aguda e dos adenocarcinomas. As células cancerosas podem também provocar a coagulação de outras maneiras, como pela liberação de enzimas proteolíticas e pela expressão de fatores teciduais. Nas septicemias gram-positivas e gram-negativas (causas importantes da CID), as endotoxinas ou exotoxinas estimulam a liberação de fatores teciduais pelos monócitos. Os monócitos ativados também liberam IL-1 e o fator de necrose tumoral, ambos os quais estimulam a expressão de fator tecidual nas células endoteliais e simultaneamente reduzem a expressão de trombomodulina. Este último é responsável pela ativação da proteína C, um anticoagulante (Capítulo 3). O resultado evidente dessas alterações consiste na geração aumentada de trombina e no bloqueio das vias inibitórias que controlam a coagulação.

A lesão endotelial severa pode iniciar a CID pela indução da liberação de fator tecidual e pela exposição do colágeno subendotelial e do fator de Von Willebrand (vWF). Entretanto, mesmo formas sutis de dano endotelial podem desencadear a atividade pró-coagulante pela estimulação da expressão acentuada de fator tecidual nas superfícies endoteliais. A lesão endotelial disseminada pode ser causada pela deposição de complexos antígeno-anticorpo (p. ex., no lúpus eritematoso sistêmico), por temperaturas extremas (p. ex., após insolação ou queimadura) ou por infecções (p. ex., devido a meningococos ou riquétsias). Como previamente discutido no Capítulo 3, a lesão endotelial é uma importante consequência da endotoxemia e, não surpreendentemente, a CID consiste em uma complicação frequente da septicemia causada por bactérias gram-negativas.

Os distúrbios associados à CID foram relacionados na Tabela 11-12. Entre eles, a CID é mais frequentemente associada a septicemia, complicações obstétricas, malignidades e grandes traumas (especialmente traumas no cérebro). Os eventos iniciadores dessas condições são múltiplos e frequentemente correlacionados. Por exemplo, nas condições obstétricas, o fator tecidual derivado da placenta, da retenção de feto morto ou do fluido amniótico entra na corrente sanguínea; entretanto, o choque, a hipóxia e a acidose frequentemente coexistem e podem causar a disseminação da lesão endotelial. O trauma no cérebro libera gordura e fosfolipídeos, que podem atuar como fatores de contato, ativando desse modo a via intrínseca da cascata de coagulação.

Qualquer que seja o mecanismo patogênico, a CID possui duas consequências. Primeiramente, verifica-se a **deposição disseminada de fibrina na microcirculação**. A obstrução associada leva à isquemia nos órgãos mais gravemente afetados ou mais vulneráveis, ao mesmo tempo que os eritrócitos são lesionados na sua passagem através dos vasos estreitados pelos trombos de fibrina **(anemia hemolítica microangiopática**). Em segundo lugar, verifica-se **diátese hemorrágica** resultante da depleção das plaquetas e dos fatores de coagulação, como também da liberação seundária de ativadores do plasminogênio. A plasmina cliva não somente a fibrina (fibrinólise) como também os fatores V e VIII, reduzindo desse modo ainda mais as suas concentrações. Além disso, a fibrinólise gera produtos de degradação da fibrina. Estes, por sua vez, inibem a agregação plaquetária, possuem atividade antitrombótica e prejudicam a polimerização da fibrina, todos os quais contribuem para a insuficiência hemostática (Fig. 11-28).

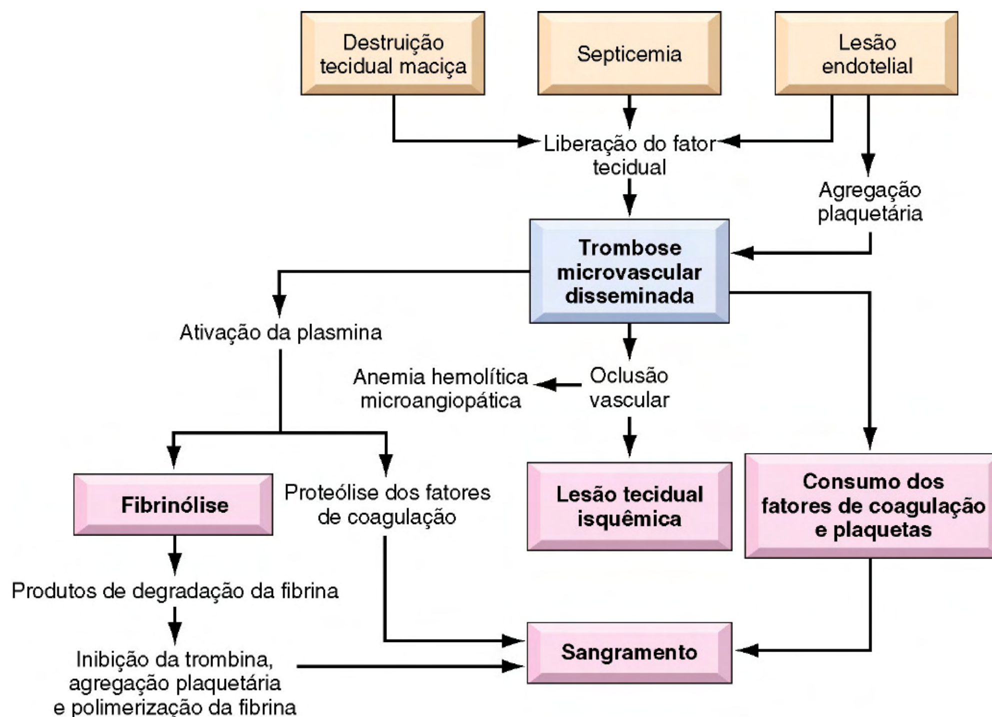


Figura 11-28 Fisiopatologia da coagulação intravascular disseminada.

Tabela 11-12 Principais Distúrbios Associados à Coagulação Intravascular Disseminada

Complicações Obstétricas
Deslocamento prematuro da placenta
Retenção de feto morto
Aborto séptico
Embolia por líquido amniótico
Toxemia
Infecções
Septicemia (causada por microrganismos gram-negativos e gram-positivos)
Meningococcemia
Febre maculosa das Montanhas Rochosas
Histoplasmose
Aspergilose
Malária
Neoplasias
Carcinomas do pâncreas, próstata, pulmão e estômago
Leucemia promielocítica aguda
Lesão Tecidual Maciça
Traumática
Queimaduras
Cirurgia extensa
Outros
Hemólise intravascular aguda, mordida de cobra, hemangioma gigante, choque, intermação, vasculite, aneurisma aórtico, hepatopatia

MORFOLOGIA

Na CID, os **microtrombos** localizam-se com mais frequência nas arteríolas e capilares dos rins, glândulas suprarrenais, cérebro e coração, porém nenhum órgão é poupado. Os glomérulos apresentam pequenos trombos de fibrina. Estes podem estar associados apenas a um sutil edema reativo das células endoteliais ou a variados graus de gromerulite focal. As oclusões microvasculares causam pequenos infartos no córtex renal. Em casos graves, a isquemia pode destruir todo o córtex e causar necrose bilateral do córtex renal. O acometimento das glândulas suprarrenais pode resultar na **síndrome de Waterhouse-Friderichsen** (Capítulo 19). Os microinfartos são também comumente encontrados no cérebro e encontram-se frequentemente circundados por um grande ou microscópico foco hemorrágico. Eles podem causar sinais neurológicos bizarros. Verificam-se alterações similares no coração e, com frequência, na hipófise anterior. A CID pode contribuir para o desenvolvimento da **necrose hipofisária pós-parto de Sheehan** (Capítulo 19). A eclâmpsia (toxemia da gravidez) consiste em um estado hipercoagulável que pode estar associado a tromboses na placenta, no fígado, nos pulmões, no cérebro e na hipófise (Capítulo 18). A tendência a sangramentos associada à CID manifesta-se não somente por hemorragias maiores do que as esperadas próximas a focos de infarto, como também por petéquias difusas e equimoses na pele, nos revestimentos serosos das cavidades do corpo, no epicárdio, no endocárdio, nos pulmões e no revestimento mucoso do trato urinário.

Evolução Clínica

Como se pode imaginar, dependendo do equilíbrio entre as tendências hemorrágicas e de coagulação, a quantidade de manifestações clínicas possíveis é enorme. Em geral, *a CID aguda (p. ex., aquela associada a complicações obstétricas) é dominada por uma diátese hemorrágica, ao passo que a CID crônica (p. ex., aquela que ocorre em pacientes com câncer) tende a manifestar-se inicialmente por sinais e sintomas clínicos relacionados com a trombose*. A coagulação anormal geralmente é restrita à microcirculação, contudo ocasionalmente vasos calibrosos são afetados. As manifestações podem ser mínimas ou pode-se desenvolver choque, com falência renal aguda, dispneia, cianose, convulsões e coma. Frequentemente, a atenção é aguçada para o desenvolvimento da CID por sangramentos prolongados e copiosos pós-parto ou pela presença de petéquias e equimoses na pele. Estas podem ser as únicas manifestações ou podem ocorrer hemorragias mais severas no intestino ou no trato urinário. A avaliação laboratorial revela *trombocitopenia e aumento do TP e do TTP* (causados pela depleção das plaquetas, fatores de coagulação e fibrinogênio). Os produtos de degradação da fibrina encontram-se aumentados no plasma sanguíneo.

O prognóstico mostra-se altamente variável dependendo da natureza do distúrbio subjacente e da severidade da coagulação intravascular e fibrinólise. A CID aguda pode ser fatal e deve ser tratada agressivamente com anticoagulantes, como a heparina ou os coagulantes presentes no plasma fresco congelado. Por outro lado, a CID crônica é ocasionalmente identificada de modo inesperado em testes laboratoriais. Em quaisquer circunstâncias, o tratamento definitivo deve ser direcionado à causa subjacente.

TROMBOCITOPENIA

A trombocitopenia isolada encontra-se associada a tendências hemorrágicas e testes de coagulação normais. Contagem inferior a 150.000 plaquetas/μL geralmente é considerada trombocitopenia. Entretanto, apenas quando a contagem situa-se entre 20.000-50.000 plaquetas/μL, verifica-se risco aumentado de sangramentos pós-traumáticos; o sangramento espontâneo torna-se evidente quando a contagem é inferior a 20.000 plaquetas/μL. A maioria dos sangramentos se origina de vasos sanguíneos pequenos e superficiais, produzindo petéquias ou grandes equimoses na pele, nas membranas mucosas dos tratos gastrointestinais e urinários, entre outros locais. Hemorragias significativas no sistema nervoso central constituem o principal perigo naqueles pacientes com a contagem de plaquetas marcadamente reduzida.

As principais causas de trombocitopenia estão relacionadas na Tabela 11-13. A trombocitopenia clinicamente importante encontra-se restrita aos distúrbios com produção reduzida ou destruição acentuada das plaquetas. Quando a causa consiste na destruição acelerada das plaquetas, a medula óssea geralmente apresenta aumento compensatório no número de megacariócitos. Por isso, o exame da medula óssea pode auxiliar na distinção entre as duas principais categorias de trombocitopenia. Vale ressaltar ainda que *a trombocitopenia é uma das mais comuns manifestações hematológicas da AIDS*. Esta pode ocorrer de modo precoce na evolução da infecção pelo HIV e apresenta uma base multifatorial, incluindo-se a destruição plaquetária mediada por imunocomplexos, os autoanticorpos antiplaquetas e a supressão mediada pelo HIV do desenvolvimento e da sobrevida dos megacariócitos.

Púrpura Trombocitopênica Imune

A púrpura trombocitopênica imune (PTI) apresenta dois subtipos clínicos. A *PTI crônica* consiste em um distúrbio relativamente comum que apresenta tendência de acometer mulheres com idade entre 20-40 anos. A *PTI aguda* apresenta-se de modo autolimitante, sendo observada principalmente em crianças após infecções virais.

Anticorpos contra as glicoproteínas da membrana plaquetária IIb/IIIa ou contra os complexos Ib/IX podem ser detectados em cerca de

Tabela 11-13 Causas da Trombocitopenia

Redução da Produção de Plaquetas
Distúrbios Generalizados da Medula Óssea
Anemia aplástica: congênita e adquirida Infiltração medular: leucemia, câncer disseminado
Comprometimento Seletivo da Produção de Plaquetas
Induzida por drogas: álcool, tiazídicos, drogas citotóxicas Infecções: sarampo, infecção pelo HIV
Megacariopoese Ineficaz
Anemia megaloblástica Hemoglobinúria paroxística noturna
Redução da Sobrevida das Plaquetas
Destruição Imunológica
Autoimune: púrpura trombocitopênica imune, lúpus eritematoso sistêmico Isoimune: pós-transfusional e neonatal Associada a fármacos: quinidina, heparina, compostos da sulfa Infecções: mononucleose infecciosa, infecção pelo HIV, infecção pelo citomegalovírus
Destruição Não Imunológica
Coagulação intravascular disseminada Púrpura trombocitopênica disseminada Hemangiomas gigantes Anemias hemolíticas microangiopáticas
Sequestro
Hiperesplenismo
Dilucional
Múltiplas transfusões (p. ex., causada por perda maciça de sangue)

HIV, vírus da imunodeficiência humana.

80% dos casos de PTI crônica. O baço é um importante local de produção de anticorpos antiplaquetas e também o principal local de destruição das plaquetas revestidas por IgG. Apesar do fato de a esplenomegalia não ser característica da PTI crônica não complicada, a importância do baço na destruição prematura das plaquetas foi comprovada pelos benefícios da esplectomia, que normaliza a contagem plaquetária e induz a remissão completa em mais de dois terços dos pacientes. A medula óssea geralmente possui número elevado de megacariócitos, um achado comum a todas as formas de trombocitopenia causadas pela destruição acelerada das plaquetas.

O início da PTI crônica é insidioso. Os achados comuns incluem petéquias, equimoses fáceis, epistaxe, sangramento gengival e hemorragias após pequenos traumas. Felizmente, hemorragias mais sérias intracerebrais ou subaracnoides são incomuns. O diagnóstico baseia-se nos aspectos clínicos, na presença de trombocitopenia, no exame da medula e na exclusão de PTI secundária. Testes clínicos confiáveis para anticorpos antiplaquetas não estão disponíveis.

Trombocitopenia Induzida por Heparina

Esse tipo especial de trombocitopenia induzida por fármacos (Capítulo 3) merece uma breve menção devido à sua importância clínica. A trombocitopenia moderada a grave se desenvolve em cerca de 3-5% dos pacientes após 1-2 semanas de tratamento com heparina não fracionada. O distúrbio é causado por anticorpos IgG que se ligam ao fator plaquetário 4 na membrana das plaquetas em modo heparina-dependente. A ativação resultante das plaquetas induz a sua agregação, exacerbando desse modo a condição que a heparina é utilizada para tratar — a trombose. Tanto a trombose venosa quanto a arterial podem ocorrer, mesmo em quadros de trombocitopenia marcante, podendo resultar em grave morbidade (p. ex., perda dos membros) e morte. A interrupção da terapia por heparina cessa o ciclo de ativação e o consumo plaquetário. O risco dessa complicação é reduzido (porém não completamente prevenido) pelo uso de preparações de heparina de baixo peso molecular.

Microangiopatias Trombóticas: Púrpura Trombocitopênica Trombótica e Síndrome Hemolítico-urêmica

O nome *microangiopatias trombóticas* abrange um espectro de síndromes clínicas que incluem a púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e a síndrome hemolítico-urêmica (SHU). Tradicionalmente, a PTT encontra-se associada à febre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, déficits neurológicos transitórios e insuficiência renal. A SHU também se encontra associada à anemia hemolítica microangiopática e à trombocitopenia, contudo esta é diferenciada da PTT pela ausência de sintomas neurológicos, predomínio da insuficiência renal e início na infância (Capítulo 13). A experiência clínica obscureceu essas distinções, visto que muitos pacientes adultos com PTT não apresentam um ou mais dos cinco critérios, e alguns pacientes com SHU apresentam febre e disfunção neurológica. A *formação disseminada de trombos ricos em plaquetas na microcirculação é fundamental para ambas as condições*. O consumo das plaquetas leva a trombocitopenia, e o estreitamento vascular pelos trombos ricos em plaquetas resulta no desenvolvimento da anemia hemolítica microangiopática.

PATOGENIA

Por muitos anos, a patogenia da PTT foi enigmática, apesar de o tratamento através de troca plasmática (iniciado no início dos anos 1970) ter transformado essa doença, que era praticamente fatal, em uma que atualmente é tratada com sucesso em mais de 80% dos indivíduos afetados. A causa subjacente da maioria dos casos de PTT foi elucidada. Em resumo, **os pacientes sintomáticos apresentam deficiência da metaloprotease ADAMTS 13**. Essa enzima degrada multímeros de muito alto peso molecular do fator de Von Willebrand (vWF); por isso, a deficiência de ADAMTS 13 permite que multímeros anormalmente grandes do vWF se acumulem no plasma. Em algumas circunstâncias, esses multímeros de vWF colossais promovem a formação de microagregados plaquetários na circulação. A superposição de lesões nas células endoteliais (causadas por alguma outra condição) pode promover também a formação de microagregados, inciando ou exacerbando clinicamente a PTT evidente.

A deficiência de ADAMTS 13 pode ser herdada ou adquirida, sendo a última originada pela produção de anticorpos que se ligam e inibem a metaloprotease. A PTT deve ser considerada em qualquer paciente com trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática inexplicada, já que qualquer atraso no seu diagnóstico pode ser fatal.

Apesar de ser semelhante clinicamente à PTT, a SHU possui patogenia diferente. A maioria dos casos em crianças e idosos é desencadeada pela gastroenterite infecciosa causada pela *E. coli* cepa O157:H7. Esse microrganismo produz uma toxina

Shiga-*like* que lesiona as células endoteliais, evento que inicia a ativação e a agregação plaquetárias. Os indivíduos afetados frequentemente apresentam diarreia sanguinolenta, que é seguida de insuficiência renal aguda e anemia microangiopática, alguns dias depois. A recuperação é possível com terapia de suporte e troca plasmática, entretanto dano renal irreversível e morte podem ocorrer em casos mais graves. Aproximadamente 10% dos casos de SHU são causados por mutações herdadas ou por autoanticorpos que resultam em uma deficiência do fator H, fator I ou CD46, cada um dos quais é um regulador negativo da cascata alternativa do complemento. A ausência desses fatores leva a uma ativação descontrolada do complemento após injúria endotelial mínima, resultando em trombose. A SHU pode também ser observada após outras exposições (p. ex., certas drogas ou radiação) que lesionam as células endoteliais. Aqui, o prognóstico é mais reservado, já que as condições subjacentes que desencadeiam essas formas de SHU são frequentemente crônicas ou fatais.

Apesar de a CID e as microangiopatias trombóticas compartilharem várias características, como a oclusão microvascular e a anemia hemolítica microangiopática, elas são distintas patogenicamente. Ao contrário da CID, na PTT e na SHU a ativação da cascata de coagulação não é de importância primária, por isso os resultados dos testes laboratoriais de coagulação (como o TP e o TTP) geralmente são normais.

DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO

Os distúrbios de coagulação resultam de deficiências congênitas ou adquiridas dos fatores de coagulação. *As deficiências adquiridas são mais comuns* e frequentemente envolvem muitos fatores simultaneamente. Como previamente discutido no Capítulo 7, a vitamina K é necessária para a síntese da protrombina e dos fatores de coagulação VII, IX e X, sendo a sua deficiência responsável por defeitos graves na coagulação. O fígado sintetiza vários fatores de coagulação e também remove muitos fatores de coagulação ativados da circulação; por isso, as *doenças parenquimais hepáticas* são causas comuns de diáteses hemorrágicas complexas. Como previamente discutido, a CID também pode concomitantemente causar várias deficiências de fatores. Raramente autoanticorpos podem causar deficiências adquiridas limitadas a um único fator.

Deficiências hereditárias de cada um dos fatores de coagulação já foram identificadas. A hemofilia A (uma deficiência do fator VIII) e a hemofilia B (doença de Christmas, uma deficiência do fator IX) estão relacionadas com o cromossomo X, enquanto a maioria das deficiências são distúrbios autossômicos recessivos. Entre as deficiências hereditárias, somente a doença de Von Willebrand, a hemofilia A e a hemofilia B são suficientemente comuns para justificar uma análise mais aprofundada.

Deficiências do Complexo do Fator VIII – Von Willebrand

A hemofilia A e a doença de Von Willebrand são causadas por defeitos qualitativos ou quantitativos envolvendo o complexo do fator VIII – fator de von Willebrand (vWF). Antes de discutirmos esses distúrbios, é essencial rever a estrutura e a função dessas duas proteínas (Fig. 11-29).

Como previamente descrito, o fator VIII é um cofator essencial para o fator IX, o qual ativa o fator X na via de coagulação intrínseca. *O fator VIII circulante se liga não covalentemente ao vWF*, que existe sob a forma de uma série de multímeros de até 20 MDa em peso. Essas duas proteínas são codificadas por genes separados e sintetizadas por diferentes células. As células endoteliais constituem a principal fonte do vWF plasmático, enquanto a maior parte do fator VIII é sintetizado no fígado. O vWF é encontrado no plasma (em associação ao fator VIII), nos grânulos plaquetários, nas vesículas citoplasmáticas chamadas de corpos de Weibel-Palade das células endoteliais, e no subendotélio, onde se liga ao colágeno.

Quando as células endoteliais são removidas por trauma ou injúria, o vWF subendotelial é exposto e se liga às plaquetas, principalmente através da glicoproteína Ib e, em menor grau, através da glicoproteína IIb/IIIa (Fig. 11-29). *A função mais*

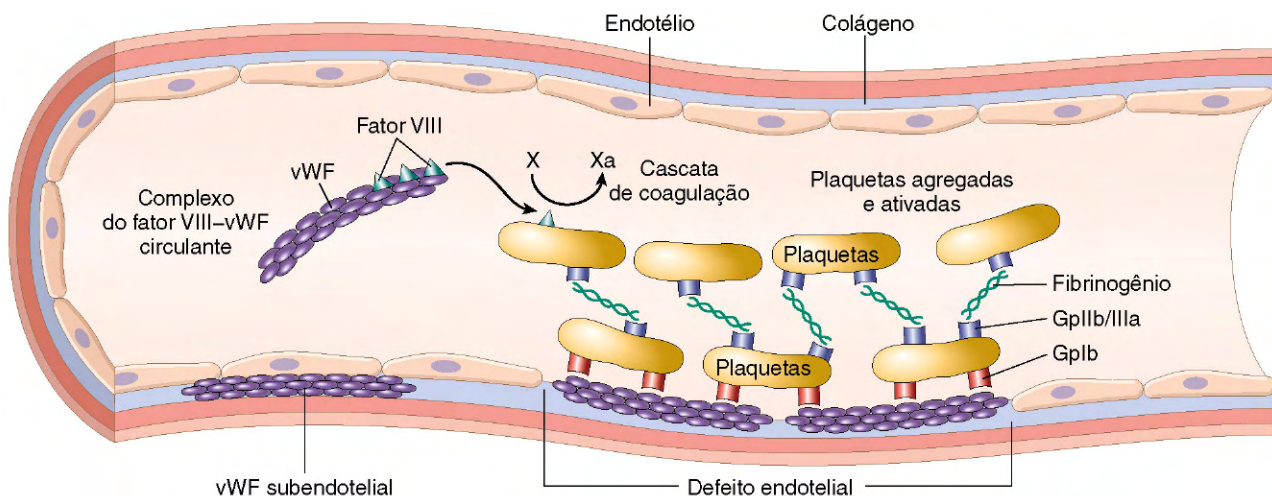


Figura 11-29 Estrutura e função do complexo do fator VIII – fator de Von Willebrand (vWF). O fator VIII e o vWF circulam na forma de um complexo. O vWF também pode ser encontrado na matriz subendotelial dos vasos sanguíneos normais. O fator VIII faz parte da cascata de coagulação ao ativar o fator X através do fator IX (não mostrado). O vWF provoca a adesão das plaquetas ao colágeno subendotelial, primariamente através do receptor plaquetário da glicoproteína Ib (GpIb).

importante do vWF é a facilitação da adesão das plaquetas às paredes vasculares danificadas, um evento precoce crucial na formação do tampão hemostático. Acredita-se que a adesão plaquetária inadequada encontre-se na base da tendência de sangramento na doença de Von Willebrand. Além do seu papel na adesão plaquetária, o vWF também estabiliza o fator VIII; por isso, a deficiência do vWF conduz a uma deficiência secundária do fator VIII.

As várias formas da doença de Von Willebrand são diagnosticadas através da mensuração da quantidade, tamanho e função do vWF. A função do vWF é avaliada através do teste de aglutinação plaquetária com ristocetina. A ristocetina de algum modo "ativa" a ligação bivalente entre o vWF e a glicoproteína Ib da membrana plaquetária, criando "pontes" interplaquetárias que causam a aglomeração das plaquetas (aglutinação), um evento que pode facilmente ser mensurado. Por isso, a aglutinação plaquetária ristocetina-dependente pode ser utilizada como um ensaio biológico útil para o vWF.

Com base nesta discussão, agora podemos considerar as doenças que resultam das deficiências do complexo do fator VIII-vWF.

Doença de Von Willebrand

A doença de Von Wllebrand é transmitida como um distúrbio autossômico dominante. Geralmente, caracteriza-se por *sangramento espontâneo das membranas mucosas, sangramento excessivo de feridas e menorragia*. É uma doença subdiagnosticada, visto que testes sofisticados são necessários e as manifestações clínicas são frequentemente leves. Na realidade, essa doença é surpreendentemente prevalente, em particular nos indivíduos de ascendência europeia. *Estima-se que 1% das pessoas dos Estados Unidos apresentam a doença de Von Willebrand, tornando-a o distúrbio hemorrágico herdado mais comum*.

Os indivíduos com a doença de Von Willebrand apresentam defeitos nos componentes da função plaquetária e da coagulação, entretanto na maioria dos casos apenas os defeitos plaquetários produzem efeitos clínicos. As exceções incluem raros pacientes homozigotos com a doença de Von Willebrand, nos quais existe uma deficiência concomitante do fator VIII, grave o suficiente para produzir características semelhantes àquelas observadas na hemofilia (descrita adiante).

A variante clássica e mais comum da doença de Von Willebrand (tipo I) consiste em um distúrbio autossômico dominante no qual a quantidade de vWF circulante é reduzida. Verifica-se também uma redução mensurável, porém clinicamente insignificante, dos níveis do fator VIII. As outras variantes menos comuns da doença de Von Willebrand são causadas por mutações que produzem tanto defeitos qualitativos quanto quantitativos do vWF. A doença do tipo II é dividida em vários subtipos *caracterizados pela perda seletiva de multímeros de alto peso molecular do vWF*. Como esses grandes multímeros constituem a forma mais ativa do vWF, observa-se uma deficiência funcional desse fator. No tipo IIA, os multímeros de alto peso molecular não são sintetizados, causando uma verdadeira deficiência. No tipo IIB, multímeros anormais "hiperfuncionais" de alto peso molecular são sintetizados e rapidamente removidos da circulação. Esses multímeros de alto peso molecular causam agregação plaquetária espontânea (uma situação semelhante aos agregados de multímeros de peso molecular muito alto observados na PTT); de fato, alguns indivíduos com a doença de Von Willebrand tipo IIB apresentam trombocitopenia crônica leve, provavelmente devido ao consumo das plaquetas.

Hemofilia A — Deficiência do Fator VIII

A hemofilia A é a causa hereditária mais comum de sangramento grave. É herdada com caráter recessivo ligado ao X, causada pela atividade reduzida do fator VIII, afetando primariamente os homens. De modo menos comum, o sangramento excessivo ocorre em mulheres heterozigotas, provavelmente devido à inativação preferencial do cromossomo X portador do gene normal do fator VIII (lionização desfavorável). *Aproximadamente 30% dos casos são causados por novas mutações;* nos casos restantes, verifica-se história familar positiva. A hemofilia A severa é observada nos indivíduos com deficiências marcantes do fator VIII (níveis de atividade inferiores a 1% do normal). Deficiências mais leves podem se tornar aparentes somente quando outra condição predisponente, como o trauma, estiver também presente. Os vários graus de deficiência do fator VIII são explicados pela existência de diversas mutações causadoras diferentes. Como nas talassemias, vários tipos de lesões genéticas (p. ex., deleções, inversões, erros de união) foram identificados. Em aproximadamente 10% dos pacientes, a concentração do fator VIII encontra-se normal em ensaios imunológicos, entretanto a atividade coagulante é baixa devido a uma mutação no fator VIII que causa perda de função.

Em casos sintomáticos, verifica-se uma tendência de *equimoses fáceis e hemorragias maciças após traumatismos ou procedimentos cirúrgicos*. Além disso, é frequente a ocorrência de hemorragias "espontâneas" em tecidos que normalmente estão sujeitos a estresse mecânico, particularmente as articulações, onde sangramentos recorrentes (*hemartroses*) causam deformidades progressivas que podem ser incapacitantes. *Tipicamente, não ocorrem petéquias*. Testes específicos para o fator VIII são utilizados para a confirmação do diagnóstico de hemofilia A. Tipicamente, os pacientes com hemofilia A apresentam TTP aumentado que é corrigido através da mistura do plasma do paciente com plasma normal. Por isso, ensaios fator-específicos são utilizados para confirmar a deficiência do fator VIII. Em aproximadamente 15% dos indivíduos com hemofilia A severa, a terapia de reposição é complicada pelo desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII, provavelmente devido a sua identicação como antígeno "estranho" pelo sistema imune. Nessas pessoas, o TTP não é corrigido em estudos onde plasma "normal" é adicionado.

O tratamento da hemofilia A consiste na infusão de fator VIII. Historicamente, o fator VIII era preparado a partir do plasma humano, apresentando o risco de transmissão de doenças virais. Como mencionado no Capítulo 4, antes de 1985 milhares de hemofílicos receberam preparações de fator VIII contaminadas com HIV. Por conseguinte, muitos se tornaram soropositivos e desenvolveram a AIDS. Atualmente, a disponibilidade e a utilização generalizada do fator VIII recombinante e de concentrados de fator VIII altamente purificados eliminaram o risco infeccioso da terapia por reposição desse fator.

Hemofilia B — Deficiência do Fator IX

A deficiência grave do fator IX é um distúrbio ligado ao cromossomo X, clinicamente indistinguível da hemofilia A, entretanto muito menos comum. O TTP encontra-se aumentado. O diagnóstico é estabelecido através de ensaios específicos para o fator IX. O tratamento consiste na infusão do fator IX recombinante.

RESUMO

Distúrbios Hemorrágicos

Coagulação Intravascular Disseminada

- Síndrome na qual a ativação sistêmica da coagulação causa a depleção dos fatores de coagulação e plaquetas
- Pode apresentar predominância de sangramentos, oclusão vascular e hipóxia tecidual ou todos
- Gatilhos comuns: septicemia, grandes traumatismos, alguns cânceres, complicações obstétricas

Púrpura Trombocitopênica Imune

- Causada por autoanticorpos contra antígenos plaquetários
- Pode ser desencadeada por drogas, infecções, linfomas ou ser de caráter idiopático

Púrpura Trombocitopênica Trombótica e Síndrome Hemolítico-urêmica

- Ambas se manifestam por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiência renal; febre e acometimento do SNC são mais comuns na PTT.
- *PTT*: causada por deficiências adquiridas ou herdadas do ADAMTS 13, uma metaloprotease plasmática que cliva multímeros de peso molecular muito alto do fator de Von Willebrand (vWF). A deficiência do ADAMTS 13 produz multímeros anormalmente grandes do vWF que ativam as plaquetas.
- *Síndrome hemolítico-urêmica*: causada por deficiências das proteínas reguladoras do complemento ou por agentes que danificam as células endoteliais, como a toxina Shiga-*like* produzida pela *E. coli* cepa O157:H7. A injúria endotelial inicia a ativação plaquetária, a agregação plaquetária e a trombose microvascular.

Doença de von Willebrand

- Distúrbio autossômico dominante causado por mutações no vWF, uma proteína grande que promove a adesão das plaquetas ao colágeno subendoletial
- Tipicamente causa um distúrbio hemorrágico leve a moderado semelhante àquele associado à trombocitopenia

Hemofilia

- *Hemofilia A*: distúrbio ligado ao X causado por mutações no fator VIII. Os homens afetados tipicamente apresentam sangramento grave em tecidos moles e articulações, e possuem TTP.
- *Hemofilia B*: distúrbio ligado ao X causado por mutações do fator de coagulação IX. É clinicamente idêntico à hemofilia A.

DISTÚRBIOS QUE AFETAM O BAÇO E O TIMO

ESPLENOMEGALIA

O baço é frequentemente acometido em grande variedade de doenças sistêmicas. Em praticamente todas as situações, o baço responde através de aumento de tamanho (esplenomegalia), alteração que produz um grupo de sinais e sintomas estereotípicos. A avaliação do aumento esplênico é auxiliada pelo reconhecimento dos limites usuais da esplenomegalia produzido por distúrbios específicos. Seria equivocado atribuir a deficiência de vitamina B_{12} ao baço aumentado deslocado para a pélvis ou considerar um diagnóstico de LMC na ausência de esplenomegalia. Na lista seguinte, os distúrbios são agrupados de acordo com o grau de esplenomegalia que tipicamente produzem:

A. *Esplenomegalia maciça* (peso superior a 1.000 g)
- Distúrbios mieloproliferativos (leucemia mieloide crônica, mielofibrose primária)
- Leucemia linfocítica crônica e leucemia pilosa
- Linfomas
- Malária
- Doença de Gaucher
- Tumores primários do baço (raros)

B. *Esplenomegalia moderada* (peso entre 500-1.000 g)
- Esplenomegalia congestiva crônica (hipertensão portal ou obstrução da veia esplênica)
- Leucemias agudas
- Esferocitose hereditária
- Talassemia maior
- Anemia hemolítica autoimune
- Amiloidose
- Doença de Niemann-Pick
- Esplenite crônica (especialmente na endocardite infecciosa)
- Tuberculose, sarcoidose e febre tifoide
- Carcinoma ou sarcoma metastático

C. *Esplenomegalia leve* (peso inferior a 500 g)
- Esplenite aguda
- Congestão esplênica aguda
- Mononucleose infecciosa
- Distúrbios diversos, como septicemia, lúpus eritematoso sistêmico e infecções intra-abdominais

As alterações microscópicas associadas a essas doenças são discutidas nas seções apropriadas deste e de outros capítulos.

O baço cronicamente aumentado frequentemente remove número excessivo de um ou mais elementos celulares do sangue, resultando em anemia, leucopenia ou trombocitopenia. Essa condição é denominada *hiperesplenismo*, um estado que pode ser associado a muitas outras doenças previamente listadas. Além disso, as plaquetas encontram-se particularmente suscetíveis ao sequestro nos interstícios da polpa vermelha; como resultado, a trombocitopenia é mais prevalente e severa nos indivíduos com esplenomegalia do que a anemia ou a neutropenia.

DISTÚRBIOS DO TIMO

Como já bem conhecido, o timo apresenta um papel crucial na diferenciação de células T. Não é surpreendente, portanto, que o timo esteja envolvido em linfomas, particularmente aqueles da linhagem de células T (discutidos previamente neste capítulo). Serão focadas aqui as duas formas mais frequentes (embora ainda incomuns) dos distúrbios do timo: hiperplasia tímica e timona.

Hiperplasia Tímica

O aumento do timo encontra-se frequentemente associado à presença de folículos linfoides ou centros germinativos na medula. Esses centros germinativos contêm células B reativas, que estão presentes apenas em pequeno número no timo normal. A hiperplasia tímica folicular é observada na maioria dos pacientes com miastenia grave, e em alguns casos ocorre em outras doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide. A relação entre o timo e a miastenia grave é discutida no Capítulo 21. De significância, a remoção do timo hiperplásico é frequentemente benéfica no início da doença.

Timoma

Os timomas são tumores de células epiteliais tímicas. Vários sistemas de classificação para os timomas baseados em critérios biológicos e citológicos foram propostos. Uma classificação simples e útil é descrita a seguir:

- Timoma benigno ou encapsulado: benigno do ponto de vista biológico e citológico
- Timoma maligno
  - *Tipo I*: citologicamente benigno, porém infiltrativo e localmente agressivo
  - *Tipo II* (carcinoma tímico): citológica e biologicamente maligno

MORFOLOGIA

Em nível macroscópico, os timomas são lobulados, de consistência firme, consistindo em massas cinza-esbranquiçadas com até 15-20 cm de dimensão. A maioria é encapsulada, mas em 20-25% dos casos observa-se penetração da cápsula e infiltração dos tecidos e estruturas peritímicas. Microscopicamente, praticamente todos os timomas são constituídos de uma mistura de células epiteliais tumorais e timócitos não neoplásicos (células T imaturas). Em **timomas benignos**, as células epiteliais são alongadas ou fusiformes e se assemelham àquelas normalmente presentes na medula. Como resultado, eles são algumas vezes denominados **timomas medulares**. Em outros tumores, verifica-se uma mistura de células epiteliais do tipo cortical mais arredondadas; esse padrão é em alguns casos chamado de timoma misto. Os padrões medulares e mistos abrangem cerca de 60-70% de todos os timonas.

O **timoma maligno do tipo I** é citologicamente brando, porém localmente invasivo, e abrange cerca de 20-25% de todos os timomas. Esses tumores, ocasionalmente (e imprevisivelmente), também produzem metástases. Eles são compostos de várias proporções de células epiteliais e timócitos reativos. As células epiteliais geralmente apresentam citoplasma abundante e núcleos vesiculares arredondados, aparência similar às células epiteliais do córtex tímico; células epiteliais fusiformes encontram-se presentes em alguns casos também. As células epiteliais frequentemente se agrupam em torno dos vasos sanguíneos. **O aspecto diferencial crítico consiste na penetração da cápsula, com invasão das estruturas circundantes**.

O timoma maligno do tipo II é talvez mais bem denominado **carcinoma tímico**. Representa cerca de 5% dos timomas. Macroscopicamente, trata-se, em geral, de massas claramente invasivas que produzem metástases de modo frequente para certos locais como os pulmões. Microscopicamente, assemelha-se ao **carcinoma de células escamosas**. O próximo tipo mais comum é o **carcinoma similar ao linfoepitelioma**, um tumor composto de células epiteliais anaplásicas do tipo cortical, misturadas a grande número de timócitos. Os tumores desse tipo são mais comuns em populações asiáticas e, em alguns casos, apresentam o genoma do EBV.

Características Clínicas

Os timomas são raros. Eles podem surgir em qualquer idade, porém ocorrem de modo mais frequente em adultos de meia-idade. Em uma grande série, aproximadamente 30% dos timomas foram assintomáticos; 30-40% produziram manifetações locais como tosse, dispneia e síndrome da veia cava superior; os restantes foram mais comumente associados à miastenia grave, na qual o timoma concomitante foi descoberto em 15-20% dos pacientes. A retirada do tumor frequentemente leva à melhora do distúrbio neuromuscular. Associações adicionais ao timoma incluem hipogamaglobulinemia, lúpus eritematoso sistêmico, aplasia eritroide pura e cânceres não tímicos.

BIBLIOGRAFIA

DISTÚRBIOS DOS ERITRÓCITOS

An X, Mohandas N: Disorders of the red cell membrane. Br J Haematol 141:367, 2008. *[An excellent overview of inherited red cell membrane defects.]*

Brodsky RA: Advances in the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Rev 22:65, 2008. *[Discussion of the advantages and limitations of treatment of PNH with antibodies that inhibit the C5b–C9 membrane attack complex.]*

Ganz T, Nemeth E: Iron sequestration and the anemia of inflammation. Semin Hematol 46:387, 2009. *[An update focused on how inflammation alters iron metabolism via effects on hepcidin production.]*

Haldar K, Murphy SC, Milner DA, Taylor TE: Malaria: mechanisms of erythrocytic infection and pathological correlates of severe disease. Annu Rev Pathol 2:217, 2007. *[A review of the proposed mechanisms underlying red cell infection by malarial parasites and the events leading to cerebral malaria.]*

Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell disease. N Engl J Med 358:1362, 2008. *[A review focused on the beneficial effects of hydroxyurea in sickle cell disease.]*

Young NS, Scheinberg P, Calado RT: Aplastic anemia. Curr Opin Hematol 15:162, 2008. *[An updated perspective on the role of the immune system in aplastic anemia.]*

DISTÚRBIOS DOS LEUCÓCITOS

Anderson KC, Carrasco RD: Pathogenesis of myeloma. Annu Rev Pathol 6:249, 2011. *[A review of recent advances in understanding the molecular pathogenesis of multiple myeloma.]*

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG: Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood 112:4384, 2008. *[An overview of the origins and utility of the most recent WHO classification of lymphoid neoplasms.]*

Lenz G, Staudt LM: Aggressive lymphomas. N Engl J Med 362:1417, 2010. *[An excellent brief review of the molecular origins of aggressive B cell lymphomas.]*

Marcucci G, Haferlach T, Dohner H: Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. J Clin Oncol 29:475, 2011. *[A current view of the clinical role of molecular genetics in AML.]*

Pui CH, Robison LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukemia. Lancet 371:1030, 2008. *[A review of the molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of ALL.]*

Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Kuppers R: Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Annu Rev Pathol 4:151, 2009. *[A concise review of Hodgkin lymphoma pathogenesis.]*

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 114:937, 2008. *[A report providing the rationale for revision of the the WHO classification of myeloid neoplasms.]*

DISTÚRBIOS HEMORRÁGICOS

Arepally GM, Ortel TL: Heparin-induced thrombocytopenia. Annu Rev Med 61:77, 2010. *[A discussion of pathogenesis, clinical features, diagnostic criteria, and therapeutic approaches in HIT.]*

De Meyer SF, Deckmyn H, Vanhoorelbeke K: von Willebrand factor to the rescue. Blood 113:5049, 2009. *[An update on the molecular pathogenesis and treatment of vWD.]*

Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic uremic syndrome. N Engl J Med 361:1676, 2009. *[An article focused on the role of excessive activation of the alternative complement pathway in some forms of HUS.]*

Pawlinski R, Mackman N: Cellular sources of tissue factor in endotoxemia and sepsis. Thromb Res 125(S1):S70, 2010. *[An overview of the role of cellular procoagulants in DIC associated with bacterial infection.]*

Zhou Z, Nguyen TC, Guchhait P, Dong JF: Von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenia purpura. Semin Thromb Hemost 36:71, 2010. *[A review focused on the role of vWF deregulation and ADAMTS 13 deficiency in TTP.]*

DISTÚRBIOS QUE AFETAM O BAÇO E O TIMO

Choi SS, Kim KD, Chung KY: Prognostic and clinical relevance of the World Health Organization schema for the classification of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 108 patients and literature review. Chest 127:755, 2005. *[A large clinicopathologic series that shows that stage is the best predictor of outcome in thymoma.]*

CAPÍTULO

Pulmão 12

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

A principal função do pulmão é suprir oxigênio e excretar dióxido de carbono do sangue. Embriologicamente, o sistema respiratório é um produto da parede ventral do intestino anterior. A linha média da traqueia desenvolve dois bolsões laterais externos denominados brotos pulmonares. O broto pulmonar direito eventualmente divide-se em três brônquios principais, e o esquerdo em dois brônquios principais, dando origem a três lobos direitos e dois esquerdos. Os brônquios principais ramificam-se dicotomicamente, dando origem a vias aéreas progressivamente menores denominadas *bronquíolos*, que são diferenciados dos brônquios pela ausência de cartilagem e glândulas submucosas na parede. As ramificações adicionais dos bronquíolos geram *bronquíolos terminais*; a porção pulmonar distal ao bronquíolo terminal é denominada *ácino*. Os ácinos pulmonares são compostos por *bronquíolos respiratórios* (emanando do bronquíolo terminal), que geram os *ductos alveolares* que imediatamente geram os *sacos alveolares*; os últimos são fundos de saco cegos das vias respiratórias formados por paredes que constituem os *alvéolos*, local das trocas gasosas. A estrutura microscópica das paredes alveolares (ou septos alveolares) consiste nos seguintes componentes, procedendo do sangue em direção ao ar (Fig. 12-1):

- Endotélio capilar e membrana basal
- O interstício pulmonar é composto por fibras elásticas delgadas, pequenos feixes de colágeno, poucas células similares a fibroblastos, células musculares lisas, mastócitos e raras células mononucleares. É mais proeminente nas porções pulmonares mais espessas do septo alveolar.
- O epitélio alveolar contém uma camada contínua composta por dois tipos de células principais: pneumócitos pavimentosos do tipo I, que revestem 95% da superfície alveolar, e pneumócitos redondos do tipo II. O último sintetiza surfactante pulmonar e é o principal tipo de célula envolvida no reparo do epitélio alveolar após o dano aos pneumócitos do tipo I. As paredes alveolares não são sólidas, mas são perfuradas por numerosos poros de Kohn, que permitem a passagem de ar, bactérias e exsudatos entre os alvéolos.
- Poucos macrófagos alveolares ficam livres no interior do espaço alveolar. No adulto, tais macrófagos frequentemente contêm partículas de carbono fagocitadas.

Existem inúmeras doenças pulmonares primárias que podem ser amplamente divididas naquelas que afetam primariamente

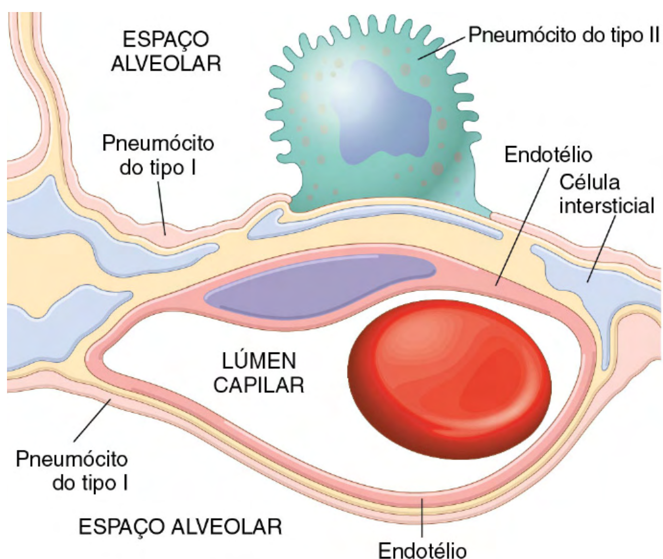


Figura 12-1 Estrutura microscópica da parede alveolar. Note que a membrana basal (*amarelo*) é delgada de um lado e mais ampla onde é contínua com o espaço intersticial. Porções das células intersticiais são mostradas.

(1) as vias aéreas, (2) o interstício e (3) o sistema vascular pulmonar. A divisão em compartimentos distintos é, obviamente, enganosa. Na realidade, a doença em um compartimento frequentemente causa alterações secundárias na morfologia e função de outras áreas.

ATELECTASIA (COLAPSO)

A atelectasia, também conhecida como colapso, é a perda de volume pulmonar causada pela *expansão inadequada dos espaços aéreos*. A atelectasia resulta em desvio de sangue oxigenado inadequadamente das artérias pulmonares às veias, dando origem a um desequilíbrio na ventilação-perfusão e hipóxia. Com base no mecanismo subjacente ou na distribuição do colapso alveolar, a atelectasia pode ser classificada em três formas (Fig. 12-2)

- *Atelectasia de reabsorção*. A reabsorção ocorre quando uma obstrução previne a entrada de ar nas vias aéreas distais. O ar presente anteriormente sofre reabsorção gradual seguida de colapso alveolar. Dependendo do nível de obstrução das vias aéreas, pode haver envolvimento de um pulmão completo, um lobo completo ou um ou mais segmentos. A causa mais comum de colapso por reabsorção é a obstrução de um brônquio por *plug* mucoso ou mucopurulento. Esse tipo de oclusão ocorre frequentemente no pós-operatório, porém pode também complicar asma brônquica, broquiectasia, bronquite crônica, tumores ou aspiração de corpos estranhos, particularmente em crianças.
- *Atelectasia por compressão*. A atelectasia por compressão (algumas vezes denominada atelectasia *passiva* ou *por relaxamento*) está usulamente associada a acúmulo de fluido, sangue ou ar no interior da cavidade pleural que colapsa os pulmões adjacentes de forma mecânica. Isso ocorre frequentemente nos casos de efusão pleural causada comumente por insuficiência cardíaca congestiva (ICC). O vazamento de ar para o interior da cavidade pleural (pneumotórax) também induz a atelectasia por compressão. A atelectasia basal resultante do posicionamento elevado do diafragma ocorre comumente em pacientes acamados, com ascite e durante e após procedimentos cirúrgicos.
- *Atelectasia por contração*. A atelectasia por contração (ou *cicatrização*) ocorre nos casos em que há fibrose local ou generalizada no pulmão ou pleura, a qual dificulta a expansão e aumenta o recolhimento elástico durante a expiração.

A atelectasia (exceto quando causada por contração) é potencialmente reversível e deve ser tratada prontamente para prevenir hipoxemia e infecção superimposta no tecido pulmonar colapsado.

LESÃO PULMONAR AGUDA

A expressão *lesão pulmonar aguda* engloba um espectro de danos pulmonares bilaterais (endoteliais e epiteliais) que pode ser iniciado por numerosas condições. Clinicamente, a lesão pulmonar aguda manifesta-se como (1) início agudo de dispneia, (2) diminição da pressão parcial de oxigênio arterial (hipoxemia) e (3) desenvolvimento de infiltrados pulmonares bilaterais nas radiografias torácicas; todos os sinais descritos ocorrem na ausência de evidência clínica de insuficiência cardíaca esquerda primária. Uma vez que os infiltrados pulmonares na lesão pulmonar aguda são causados usualmente por dano às membranas capilares alveolares em vez de insuficiência cardíaca esquerda (Capítulo 10), tais acúmulos constituem exemplo de *edema pulmonar não cardiogênico*. A lesão pulmonar aguda pode

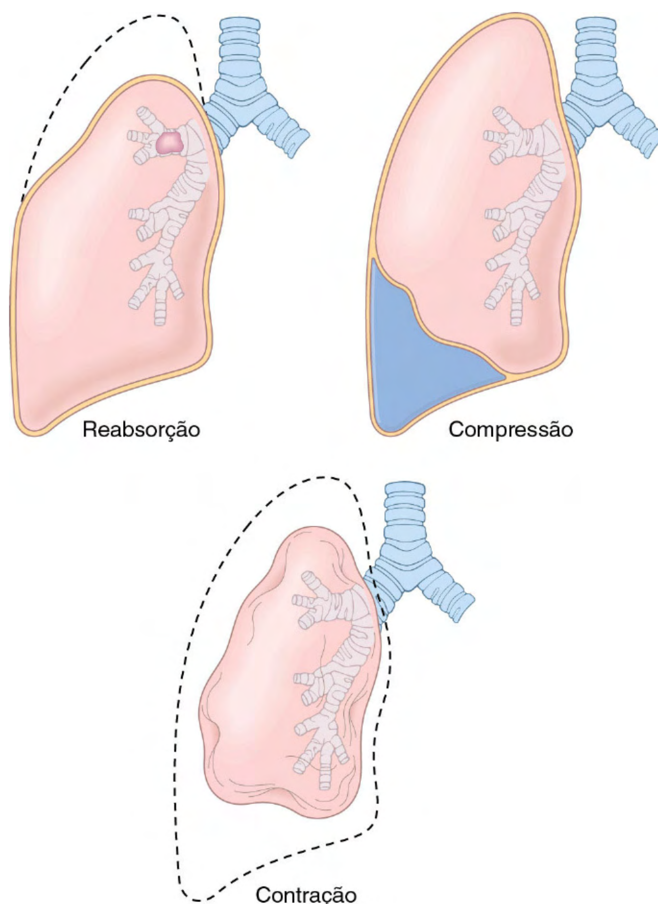


Figura 12-2 Várias formas de atelectasia adquirida.

Tabela 12-1 Desordens Clínicas Associadas ao Desenvolvimento de Lesão da Angústia Respiratória Aguda/Síndrome das Alterações Respiratórias Agudas

Lesão Pulmonar Direta	Lesão Pulmonar Indireta
Causas Comuns	
Pneumonia	Sepse
Aspiração de conteúdo gástrico	Trauma severo e choque
Causas Incomuns	
Contusão pulmonar	*Bypass* cardiopulmonar
Embolia gordurosa	Pancreatite aguda
Quase afogamento	*Overdose* de drogas
Lesão por inalação	Transfusão de produtos sanguíneos
Lesão por reperfusão após transplante pulmonar	Uremia

Modificada de Ware LB, Matthay MA: Thje ecute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1334, 2000.

progredir para a mais agressiva *síndrome da angústia respiratória aguda*, descrita a seguir.

Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) é uma síndrome clínica causada por dano capilar e epitelial alveolar difuso. A evolução usual é caracterizada por início rápido de insuficiência respiratória com risco de morte, cianose e hipoxemia arterial severa refratária à oxigenioterapia e que pode progredir para falência múltipla de órgãos. As alterações histológicas da SARA nos pulmões são denominadas *dano alveolar difuso* (DAD). A SARA pode ocorrer em uma série de contextos clínicos e está associada à lesão direta ao pulmão ou lesão indireta em processos sistêmicos (Tabela 12-1). É importante relembrar que a síndrome da angústia respiratória nos recém-nascidos é patologicamente distinta; é causada por deficiência primária do surfactante.

PATOGENIA

A membrana capilar-alveolar é formada por duas barreiras separadas: o endotélio microvascular e o epitélio alveolar. **Na SARA, a integridade dessa barreira está comprometida por lesão endotelial ou epitelial, ou, mais comumente, ambas**. As consequências agudas do dano à membrana capilar alveolar incluem aumento da permeabilidade vascular e transudação alveolar, perda da capacidade de difusão e anormalidades do surfactante disseminadas causadas por dano aos pneumócitos do tipo II (Fig. 12-3). Embora as bases celular e molecular da lesão pulmonar aguda e da SARA permaneçam áreas de investigação ativa, trabalhos recentes sugerem que, na SARA, a **lesão pulmonar é causada por um desequilíbrio dos mediadores pró e anti-inflamatórios**. Após 30 minutos da lesão aguda há aumento na síntese de interleucina 8 (IL-8) pelos macrófagos pulmonares; a IL-8 é um potente agente quimiotático de neutrófilos. A liberação desses e outros mediadores similares, como a IL-1 e o fator de necrose tumoral, induz a ativação endotelial, o sequestro e a ativação de neutrófilos nos capilares pulmonares. **Acredita-se que os neutrófilos apresentem um importante papel na patogenia da SARA**. O exame histológico dos pulmões nas fases precoces da doença demonstra aumento no número de neutrófilos no espaço vascular, interstício e alvéolos. Os neutrófilos ativados liberam uma série de produtos (p. ex., oxidantes, proteases, fator ativador de plaquetas, leucotrienos) que causam dano ao epitélio e ao endotélio alveolar. A lesão combinada ao epitélio e ao endotélio perpetua a exsudação vascular, e a perda do surfactante dificulta a expansão da unidade alveolar. A força destrutiva liberada pelos neutrófilos pode ser contrabalanceada por uma série de antiproteases endógenas, antioxidantes e citocinas anti-inflamatórias (p. ex., IL-10), que são estimuladas por citocinas pró-inflamatórias. No final, é o balanço entre os fatores destrutivos e protetores que determina o grau de lesão tecidual e da severidade clínica da SARA.

MORFOLOGIA

Na **fase aguda da SARA**, os pulmões estão vermelho-escuros, firmes, sem ar e pesados. O exame microscópico revela congestão capilar, necrose das células epiteliais alveolares, edema e hemorragia intersticial e intra-alveolar, e (particularmente na sepse) acúmulo de neutrófilos nos capilares. O achado mais característico é a presença de **membrana hialina** revestindo os ductos alveolares distentidos (Fig. 12-4). A membrana hialina consiste em fluido de edema rico em fibrina misturado com remanescentes de células epiteliais necróticas. O quadro geral é muito similar ao visto na síndrome da angústia respiratória dos recém-nascidos (Capítulo 6). No **estágio de organização**, ocorre vigorosa proliferação de pneumócitos do tipo II em uma tentativa de regenerar o revestimento alveolar. A resolução é incomum; mais comumente há organização dos exsudatos de fibrina com fibrose intra-alveolar. O espessamento marcado dos septos alveolares ocorre em consequência da proliferação das células intersticiais e deposição de colágeno.

Características Clínicas

Aproximadamente 85% dos pacientes desenvolvem a síndrome clínica da angústia respiratória aguda ou SARA dentro de 72 horas após a lesão inicial. Com as melhorias na terapia de suporte, a taxa de mortalidade dos 190.000 casos de SARA que ocorrem anualmente diminuiu de 60% para 40% na última década. Os fatores preditivos de um prognóstico ruim incluem idade avançada, bacteremia subjacente (sepse) e desenvolvimento de falência multissistêmica (especialmente cardíaca, renal e hepática). Caso o paciente sobreviva ao estágio agudo, pode ocorrer fibrose intersticial difusa com comprometimento contínuo da função respiratória. Entretanto, na maioria dos pacientes que sobrevivem ao episódio agudo e são poupados das sequelas crônicas, a função respisratória normal retorna dentro de 6-12 meses.

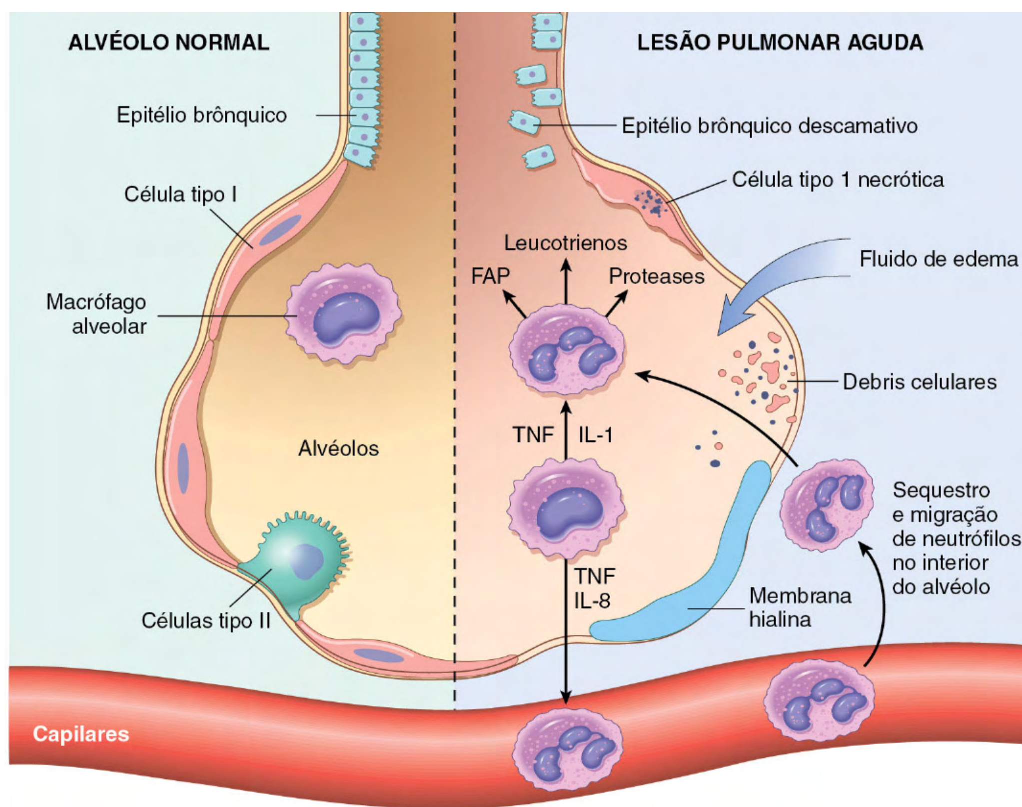


Figura 12-3 Alvéolo normal (*esquerda*) comparado ao alvéolo lesionado na fase precoce da lesão pulmonar aguda e na síndrome da angústia respiratória aguda. Sob a influência de citocinas pró-inflamatórios, como as interleucinas IL-8 e IL-1, e o fator de necrose tumoral (TNF) — liberados pelos macrófagos —, os neutrófilos inicialmente sofrem sequestro na microvasculatura pulmonar, seguidos de marginação e saída para o espaço alveolar, onde são ativados. Os neutrófilos ativados liberam uma série de fatores, como leucotrienos, oxidantes, proteases e fator ativador plaquetário (FAP), que contribuem para o dano local, acúmulo de fluido de edema nos espaços aéreos, inativação do surfactante e formação de membrana hialina. Subsequentemente, há liberação de citocinas fibrogênicas derivadas dos macrófagos, como o fator transformador β (TGF-β) e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PGDF), que estimulam o crescimento de fibroblastos e a deposição de colágeno associada à fase de reparação da lesão.
(Modificada de Ware LB: Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med 27:337, 2006.)

RESUMO

Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

- A SARA é uma síndrome clínica de infuficiência respiratória progressiva causada por dano alveolar difuso no contexto de sepse, trauma severo ou infecção pulmonar difusa.
- Os neutrófilos e seus produtos apresentam papel central na patogenia da SARA por causar lesão epitelial e endotelial.
- Os achados histológicos característicos são edema alveolar, necrose epitelial, acúmulo de neutrófilos e presença de membrana hialina revestindo os ductos alveolares.

DOENÇAS PULMONARES OBSTRUTIVAS *VERSUS* RESTRITIVAS

As doenças pulmonares difusas podem ser classificadas em duas categorias: (1) doenças (das vias aéreas) obstrutivas caracterizadas pela limitação do fluxo de ar, usualmente resultado do aumento da resistência causada pela obstrução completa ou incompleta em qualquer nível e (2) doença restritiva caracterizada por expansão reduzida do parênquima pulmonar acompanhada por diminuição da capacidade pulmonar total.

As principais doenças obstrutivas difusas são o enfisema, a bronquite crônica, a bronquiectasia e a asma. Em pacientes com essas doenças, a capacidade vital forçada (CVF) está normal ou discretamente diminuída, enquanto a taxa de fluxo expiratório, medida em termos de volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1), está significativamente diminuída. Portanto, *a razão VEF:CVF está diminuída*. A obstrução expiratória pode resultar do estreitamento anatômico das vias aéreas classicamente observada na asma ou da perda da capacidade de recolhimento elástico, característica do enfisema.

Em contrapartida, nas *doenças restritivas* difusas, a CVF está diminuída e a taxa de fluxo expiratório está normal ou reduzida proporcionalmente. Portanto, *a razão VEF:CVF está próxima do normal*. O defeito restritivo ocorre em duas condições gerais: (1) *desordens da parede torácica na presença de pulmões normais* (p. ex., obesidade severa, doenças pleurais e desordens neuromusculares, como a síndrome de Guillain-Barré [Capítulo 21], que afetam os músculos respiratórios) e (2) *doenças pulmonares intersticiais agudas ou crônicas*. A doença restritiva *aguda* clássica é a SARA, discutida anteriormente. As doenças restritivas

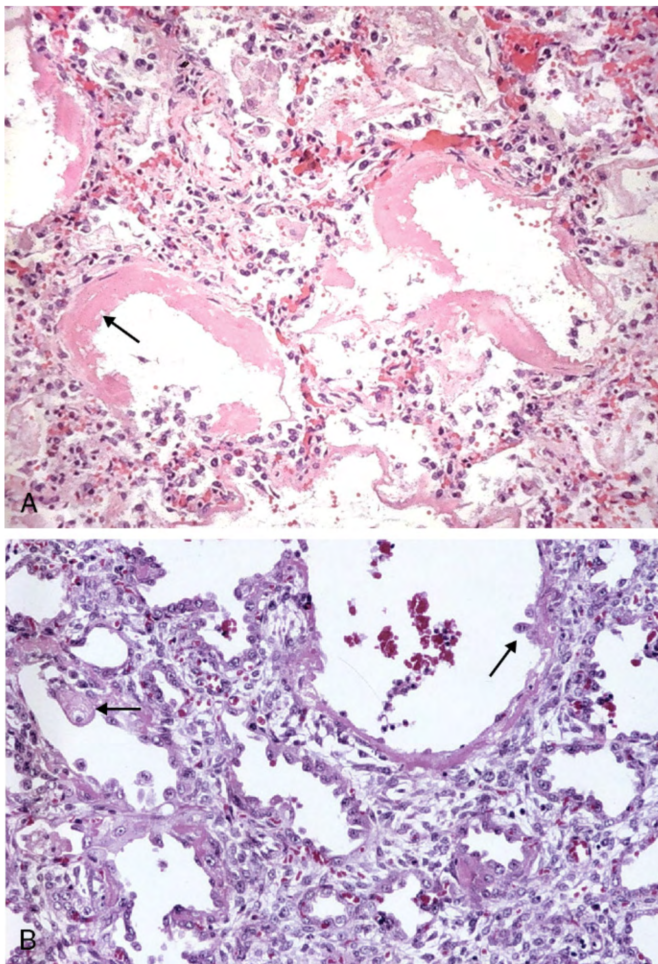


Figura 12-4 **A,** Dano alveolar difuso na lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia pulmonar aguda. Alguns alvéolos estão colapsados; outros estão distendidos. Muitos estão revestidos por membranas hialinas róseas e brilhantes (*seta*). **B,** O estágio de reparação é marcado por reabsorção das membranas hialinas com espessamento dos septos alveolares contendo células inflamatórias, fibroblastos e colágeno. Numerosos pneumócitos reativos do tipo II são observados nesse estágio (*setas*) associados à regeneração e reparo.

crônicas (discutidas adiante) incluem pneumoconiose, fibrose intersticial de etiologia desconhecida e a maioria das condições infiltrativas (p. ex., sarcoidose).

DOENÇAS PULMONARES OBSTRUTIVAS (VIAS AÉREAS)

Em suas formas prototípicas, as quatro doenças desse grupo — enfisema, bronquite crônica, asma e bronquiectasia — apresentam características clínicas e patológicas distintas (Tabela 12-2); entretanto, consideráveis sobreposições entre o enfisema, bronquite e asma são comuns.

Primeiramente, é importante reconhecer que *a definição de enfisema é morfológica, enquanto a de bronquite crônica é definida com base nas características clínicas*, como a presença de tosse recorrente e crônica com excessiva secreção de muco. Em segundo lugar, a distribuição anatômica é parcialmente diferente; a bronquite crônica envolve inicialmente as vias aéreas maiores, enquanto o enfisema acomete o *ácino*. Em casos avançados ou severos de ambos, a doença das vias aéreas menores (bronquiolite crônica) é característica. Embora a bronquite crônica possa existir sem enfisema demonstrável, e um enfisema quase puro possa ocorrer (principalmente em pacientes com deficiência de α_1-antitripsina — discutida adiante), as duas doenças usualmente coexistem. Isso é quase certo, uma vez que a principal causa — tabagismo, especialmente a longo prazo — é comum em ambas as desordens. Em vista da propensão para coexistência, o enfisema e a bronquite crônica frequentemente são agrupados juntos sob a denominação *doença pulmonar obstrutiva crônica* (DPOC). A DPOC afeta mais de 10% da população adulta do Estados Unidos e é a quarta causa de óbito nesse país. A obstrução ao fluxo de ar primariamente *irreversível* na DPOC a distingue da asma que, como descrito adiante, é caracterizada por obstrução *reversível* ao fluxo aéreo; entretanto, os pacientes com DPOC comumente apresentam algum grau de obstrução reversível (Fig. 12-5).

Enfisema

O enfisema é caracterizado por *dilatação anormal e permanente das vias aéreas* distais aos bronquíolos terminais, acompanhada por *destruição de suas paredes* na ausência de fibrose significativa.

Tabela 12-2 Desordens Associadas à Obstrução do Fluxo de Ar: Espectro da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Entidade Clínica	Local Anatômico	Principais Alterações Patológicas	Etiologia	Sinais/Sintomas
Bronquite crônica	Brônquios	Hipertrofia e hiperplasia das glândulas mucosas, hipersecreção	Fumaça do tabaco, poluentes aéreos	Tosse, produção de esputo
Bronquiectasia	Brônquio	Dilatação de vias aéreas e cicatrização	Infecções severas e persistentes	Tosse, esputo purulento, febre
Asma	Brônquio	Hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, muco excessivo, inflamação	Imunológicas ou causas indefinidas	Chiado episódico, tosse, dispneia
Enfisema	Ácinos	Dilatação de espaços aéreos, destruição das paredes	Tabagismo	Dispneia
Doença das vias aéreas menores, bronquiolite*	Bronquíolo	Cicatrização inflamatória, obliteração parcial dos bronquíolos	Tabagismo, poluentes aéreos	Tosse, dispneia

*Pode estar presente em todas as formas de doença pulmonar obstrutiva ou isoladamente.

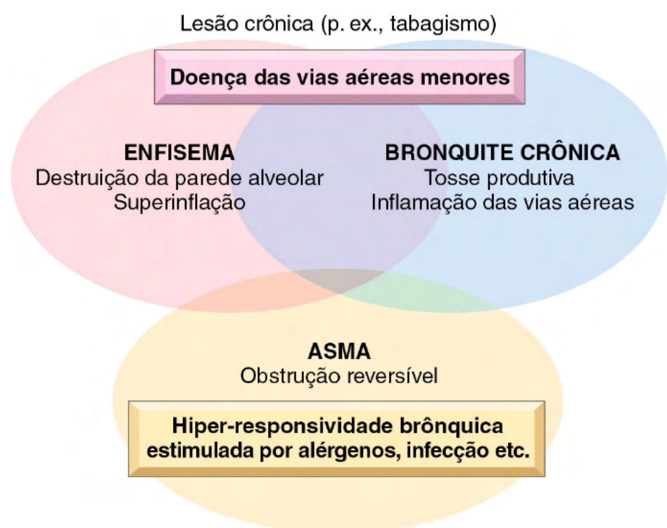


Figura 12-5 Representação esquemática da sobreposição entre as doenças pulmonares obstrutivas crônicas.

Tipos de Enfisema

O enfisema é classificado de acordo com a *distribuição anatômica lobular*; como descrito anteriormente, o ácino é a estrutura distal ao bronquíolo terminal; um grupo de 3-5 ácinos é denominado *lóbulo* (Fig. 12-6, A). Existem quatro tipos principais de enfisemas: (1) centroacinar, (2) pan-acinar, (3) acinar distal e (4) irregular. Apenas os dois primeiros tipos causam obstrução do fluxo de ar clinicamente significativa; o enfisema centroacinar é 20 vezes mais comum quando comparado à doença pan-acinar.

Enfisema Centroacinar (Centrolobular)

A característica que define o enfisema centroacinar (centrolobular) é o padrão de acometimento dos lóbulos: *as porções central ou proximal dos ácinos, formadas pelos bronquíolos respiratórios, são afetadas, enquanto os alvéolos distais permanecem normais*. Portanto, os espaços respiratórios normais e enfisematosos existem no mesmo ácino e lóbulo (Fig. 12-6, B). As lesões são mais comuns e severas nos lobos superiores, particularmente nos segmentos apicais. No enfisema centroacinar severo, o ácino distal também se torna acometido, dificultando a diferenciação com o enfisema pan-acinar. Comumente, o enfisema centroacinar é uma consequência do tabagismo, sendo observado em pacientes que não apresentam deficiência congênita de α_1-antitripsina.

Enfisema Pan-acinar (Panlobular)

No enfisema pan-acinar (panlobular), os ácinos estão uniformemente dilatados desde os bronquíolos respiratórios até os alvéolos terminais (Fig. 12-6, C). Ao contrário do enfisema centroacinar, o enfisema pan-acinar ocorre mais comumente em zonas pulmonares inferiores e em pacientes com deficiência de α_1-antitripsina.

Enfisema Acinar Distal (Parasseptal)

No enfisema acinar distal (parasseptal), as porções proximal e distal do ácino estão normais e alteradas, respectivamente. O enfisema é mais severo nas regiões adjacentes à pleura, ao longo dos septos de tecido conjuntivo lobular e das margens dos lóbulos. O enfisema acinar distal ocorre adjacente a áreas de fibrose, cicatrização ou atelectasia, sendo mais severo nas porções pulmonares superiores. As características incluem a presença de espaços aéreos dilatados, múltiplos e contínuos medindo menos de 0,5 mm até mais de 2 cm de diâmetro; algumas vezes há a formação de estruturas císticas que, com a progressiva dilatação, são denominadas *bolhas*. As causas do enfisema acinar distal são desconhecidas; é mais comumente observado nos casos de pneumotórax espontâneo em adultos jovens.

Enfisema Irregular

No enfisema irregular, o ácino apresenta envolvimento irregular e está invariavelmente associado à cicatrização resultante de doenças inflamatórias. Embora clinicamente assintomática, essa pode ser a forma mais comum de enfisema.

PATOGENIA

A exposição a substâncias tóxicas, como a fumaça do tabaco e poluentes inalados, induz inflamação ativa com acúmulo de neutrófilos, macrófagos e linfócitos no pulmão. Elastases, citocinas (incluindo IL-8) e oxidantes são liberados, causando lesão epitelial e proteólise da matriz extracelular (MEC). Os produtos da degradação da elastina perpetuam a inflamação. O ciclo inflamatório e proteolítico continua a menos que antielastases (p. ex., α_1-antitripsina) e antioxidantes o inibam. Mais de

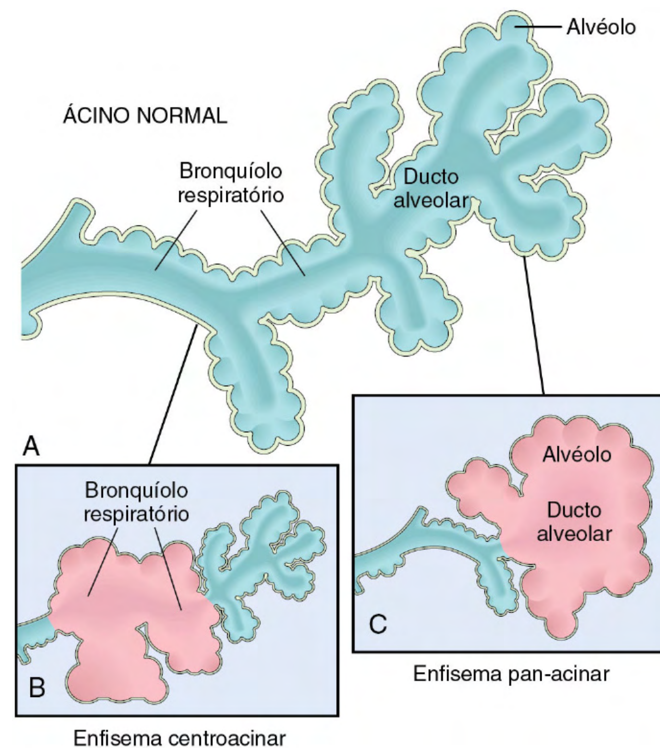


Figura 12-6 Principais padrão de enfisema. **A,** Diagrama da estrutura normal do ácino, a unidade fundamental do pulmão. **B,** Enfisema centroacinar representado por dilatação dos bronquíolos respiratórios (fase inicial). **C,** Enfisema pan-acinar representado por distensão inicial das estruturas periféricas (isto é, alvéolos e ductos alveolares); posteriormente, a doença progride e acomete os bronquíolos respiratórios.

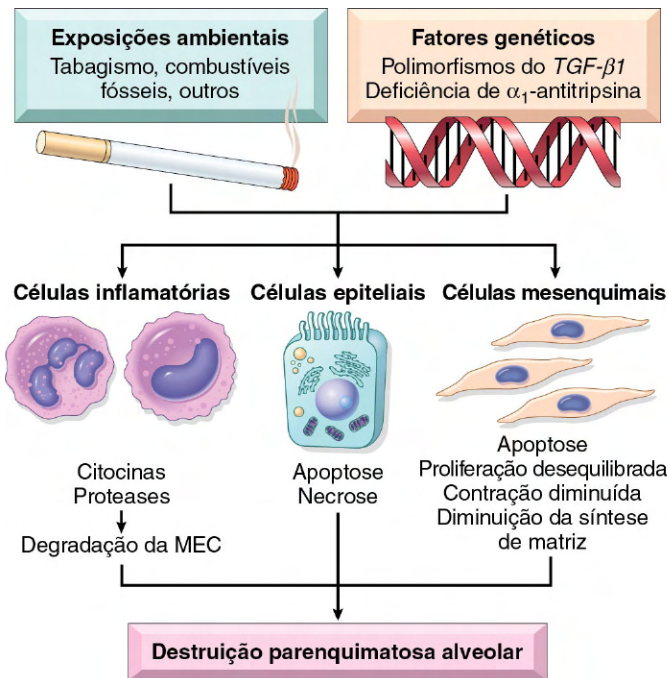


Figura 12-7 Perda da homeostase celular na patogenia do enfisema. A exposição a toxinas inaladas (p. ex., tabagismo) induz a morte celular epitelial, inflamação e proteólise da matriz extracelular. Em pacientes suscetíveis, a sobrevivência das células mesenquimais e as funções reparativas estão impedidas pelos efeitos diretos das substâncias tóxicas inaladas, mediadores inflamatórios e perda de matriz pericelular e extracelular. O resultado é a perda de células estruturais da parede alveolar e dos componentes associados à matriz.

(Reproduzida com permissão de Horowitz JC, Martinez FJ, Thannickal VJ: Mesenchymal cell fate and phenotypes in the pathogenesis of enphysema. COPD 6: 201, 2009.)

80% dos pacientes com deficiência congênita de α_1-antitripsina deselvolvem enfisema pan-acinar sintomático em idade precoce e que se acentua em pacientes com hábito tabágico.

Há marcada variação individual com relação à suscetibilidade ao desenvolvimento de enfisema/DPOC. Múltiplos fatores genéticos controlam a resposta à lesão pós-tabagismo. Por exemplo, o gene *TGFβ* apresenta polimorfismos que infuenciam a suscetibilidade à DPOC, regulando a resposta das células mesenquimais à lesão. Por exemplo, em certos polimorfismos, a resposta das células mesenquimais ao TGFβ está reduzida, resultando no reparo inadequado da lesão à elastina causada por toxinas inaladas. As metaloproteinases da matriz (MMPs), em especial a MMP-9 e a MMP-12, também têm demonstrado apresentar papel patogênico no enfisema. Polimorfismos no gene *MMP-9* e altos níveis de MMP-9 e MMP-12 têm sido encontrados em pacientes com enfisema. Ademais, camundongos deficientes em MMP-12 não desenvolvem enfisema induzido pelo tabagismo. Embora ainda exista a necessidade de maiores estudos, o conhecimento atual da patogenia do enfisema está resumido na Figura 12-7.

As interações complexas entre mediadores inflamatórios, sinalização celular e ativação inapropriada dos mecanismos de reparo podem resultar em diferentes doenças: destruição tecidual na ausência de fibrose (enfisema) ou fibrose intersticial. Dados recentes indicam que a resposta das células mesenquimais pode constituir um ponto-chave na determinação do tipo de processo (citados anteriormente) que prevalecerá. No enfisema há a perda não somente das células epiteliais e endoteliais, mas também das células mesenquimais, levando à perda da matriz extracelular, considerada o arcabouço no qual as células epiteliais deveriam crescer. Portanto, **o enfisema pode ser considerado o resultado de um reparo insuficiente**. No outro extremo, os pacientes com doença pulmonar fibrosante apresentam excessiva resposta miofibroblática ou fibroblástica à lesão, levando à cicatrização não controlada.

MORFOLOGIA

O diagnóstico e a classificação do enfisema dependem da aparência macroscópica do pulmão. O **enfisema pan-acinar**, quando o processo patológico está bem desenvolvido, manifesta-se por pulmões pálidos e volumosos que frequentemente obscurecem o coração na ocasião da remoção da parede torácica anterior durante a necropsia. As características macroscópicas do **enfisema centroacinar** são menos marcadas. Os pulmões são mais róseos em relação ao enfisema pan-acinar e menos volumosos, a menos que a doença já se apresente em estágio avançado. Geralmente, no enfisema centroacinar, os dois terços superiores dos pulmões estão mais severamente acometidos em relação aos inferiores. O exame histológico revela **destruição das paredes alveolares e aumento dos espaços aéreos na ausência de fibrose** (Fig. 12-8). Além da perda alveolar, há também diminuição do número de capilares alveolares. Os bronquíolos terminais e respiratórios podem apresentar deformidades secundárias à perda dos septos que auxiliam na manutenção da integridade do parênquima. A **perda do tecido elástico** dos septos alveolares circundantes reduz a tração radial das vias aéreas menores resultando em tendência aumentada ao colapso durante a expiração, o que constitui importante causa de obstrução crônica ao fluxo de ar no enfisema severo. A inflamação bronquiolar e a fibrose da submucosa estão consistentemente presentes na doença avançada.

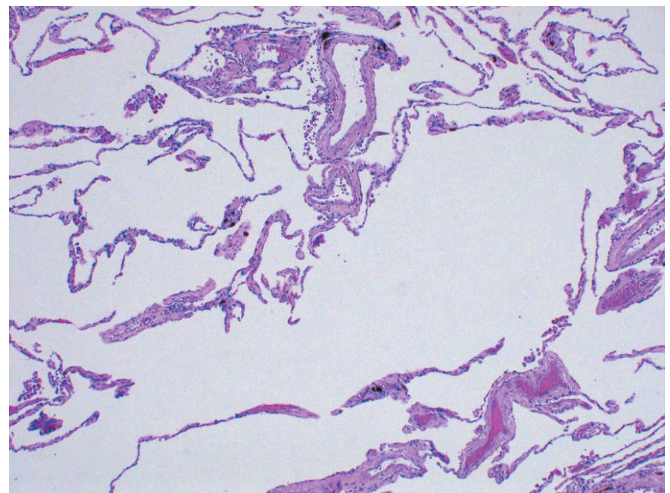


Figura 12-8 Enfisema pulmonar. Há aumento marcado dos espaços aéreos com destruição dos septos alveolares na ausência de fibrose. Note a presença de pigmento negro antracótico.

Características Clínicas

Usualmente, a *dispneia* é o primeiro sintoma; apresenta início insidioso, porém é rapidamente progressiva. A tosse e o chiado podem ser as queixas iniciais em pacientes com bronquite crônica ou bronquite asmática crônica subjacentes. A perda de peso é comum e pode ser severa a ponto de sugerir a presença de neoplasia maligna oculta. Os testes de função pulmonar revelam VEF_1 reduzido com CVF normal ou próxima do normal. *Portanto, a razão* VEF_1*: CVF está reduzida.*

Na forma clássica do enfisema sem o componente bronquite, os pacientes apresentam abaulamento torácico e dispneia com tempo expiratório prolongado. Ao sentar, os pacientes tendem a curvar-se para a frente em posição de "corcunda" na tentativa de expulsar o ar dos pulmões a cada esforço expiratório. Nesses pacientes, a distensão dos espaços aéreos é severa e a capacidade de difusão é baixa. A dispneia e a hiperventilação são proeminentes; por tal motivo, as trocas gasosas e as concentrações sanguíneas dos gases são relativamente normais até o estágio avançado da doença. Os pacientes com dispneia proeminente e oxigenação adequada da hemoglobina são conhecidos como "sopradores rosados".

No outro extremo da apresentação clínica do enfisema está o paciente que apresenta bronquite crônica e histórico recorrente de infecções com esputo purulento. Normalmente, a dispneia é menos proeminente, com movimentos respiratórios diminuídos, retenção de dióxido de carbono, hipóxia e cianose. Por motivos não compreendidos, os pacientes apresentam tendência à obesidade e são denominados "inchados azuis". Frequentemente, os pacientes procuram auxílio médico após o início de insuficiência cardíaca congestiva (*cor pulmonale*) (Capítulo 10) e edema concomitante.

A maioria dos pacientes com enfisema e DPOC é classificada entre os dois extremos clássicos descritos. Em todos os casos, há o *desenvolvimento gradual de hipertensão pulmonar secundária* gerada por espasmo da musculatura vascular pulmonar induzida por hipóxia e pela perda da área de superfície capilar associada à destruição alveolar. No enfisema, o óbito está relacionado com a falência pulmonar acompanhada de acidose respiratória, hipóxia e coma ou, ainda, à insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale*).

Condições Relacionadas com o Enfisema

Diversas condições relembram superficialmente o enfisema e, não obstante, são referidas (inapropriadamente) como tal:

- *Enfisema compensatório* é a expressão utilizada para designar a dilatação compensatória dos alvéolos em resposta à perda de tecido pulmonar em condições tais como ocorre no parênquima pulmonar residual após remoção cirúrgica de um lobo ou pulmão doente.
- *Superinflação obstrutiva* refere-se à condição em que o pulmão se expande devido ao aprisionamento de gás em seu interior. Destruição subtotal por neoplasia ou corpo estranho é causa comum. A superinflação obstrutiva pode ser emergencial e apresentar risco de morte caso a parte acometida estenda-se o necessário para comprimir o restante do pulmão normal.
- *Enfisema bolhoso* refere-se meramente a qualquer forma de enfisema que produza grandes bolhas subpleurais (espaços maiores que 1 cm de diâmetro no estado distendido) (Fig. 12-9). Tais bolhas representam a acentuação local de uma das quatro formas de enfisema; na maioria das vezes, as bolhas são subpleurais e, ocasionalmente, podem romper-se e ocasionar pneumotórax.
- O *enfisema mediastinal* (*intersticial*) é uma condição resultante da entrada de ar no tecido conjuntivo estromal pulmonar, mediastinal ou subcutâneo. O enfisema intersticial pode ocorrer espontaneamente em casos nos quais haja aumento súbito da pressão intra-alveolar (êmese ou tosse violenta), resultando em ruptura e acúmulo de ar no interstício. Por vezes, desenvolve-se em crianças com coqueluche. Ocorre também em pacientes com obstrução bronquiolar parcial submetidos à respiração artificial ou naqueles com lesão perfurante (p. ex., fratura de costela). Os pacientes com ar no subcutâneo literalmente incham como um balão, com distensão marcada da cabeça e pescoço, e crepitação ao longo de todo o tórax. Na maioria das vezes, o ar é reabsorvido espontaneamente após o fechamento da porta de entrada.

RESUMO

Enfisema

- O enfisema é uma doença obstrutiva crônica das vias aéreas caracterizada por dilatação permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais.
- Os subtipos incluem o enfisema centroacinar (mais comum; relacionado com o tabagismo), pan-acinar (observado na deficiência de α_1-antitripsina), acinar distal e irregular.
- O tabagismo e os poluentes inalados causam acúmulo de células inflamatórias, liberação de elastases e oxidantes que destroem as paredes alveolares na ausência de resposta mesenquimal de reparo adequada.
- A maioria dos pacientes com enfisema demonstra elementos relacionados com a bronquite crônica concomitante, uma vez que o tabagismo constitui fator de risco para ambos; os pacientes com enfisema puro são denominados "sopradores rosados".

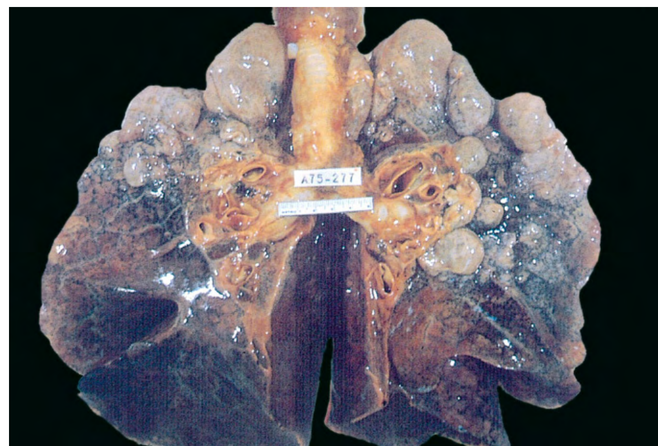


Figura 12-9 Enfisema bolhoso com bolhas apicais e subpleurais grandes. *(Da Coleção Didática do Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Bronquite Crônica

A bronquite crônica é comum entre os tabagistas e moradores urbanos de cidades com altos níveis de poluição; alguns estudos indicam que 20-25% dos homens com idade entre 40-65 anos apresentam a doença. O diagnóstico da bronquite crônica é realizado clinicamente; é definido pela *presença de tosse produtiva persistente nos últimos três meses consecutivos e pelo menos dois anos consecutivos*. Nos estágios iniciais da doença, a tosse produtiva apresenta esputo mucoide, porém não há obstrução ao fluxo de ar. Alguns pacientes com bronquite crônica podem demonstrar vias aéreas hiper-responsivas com broncoespasmo intermitente e chiado. Um subgrupo de pacientes, especialmente aqueles com hábitos tabágicos excessivos, desenvolve obstrução crônica ao fluxo de ar, usualmente com enfisema.

PATOGENIA

A característica que define a bronquite crônica é a **hipersecreção de muco** inicialmente restrita às vias aéreas maiores. Embora a principal causa esteja relacionada com o tabagismo, outros poluentes aéreos, como o dióxido de enxofre e nitrogênio, podem também contribuir. Os poluentes ambientais induzem à hipertrofia das glândulas secretoras de muco na traqueia e brônquios principais, levando a aumento acentuado das células caliciformes secretoras de muco na superfície epitelial dos brônquios menores e bronquíolos. Ademais, tais irritantes causam inflamação com aporte de linfócitos $CD8^+$, macrófagos e neutrófilos. Ao contrário da asma, não existem eosinófilos na bronquite crônica. Enquanto a característica que define a bronquite crônica (hipersecreção de muco) é primariamente um reflexo do envolvimento dos brônquios maiores, **a base morfológica da obstrução das vias aéreas na bronquite crônica é mais periférica e resultado da** (1) **doença das vias aéreas menores** induzida pela metaplasia das células caliciformes com obstrução da luz bronquiolar por *plugs* de muco, inflamação e fibrose das paredes bronquiolares e (2) **enfisema coexistente**. De forma geral, enquanto a doença das vias aéreas menores (também conhecida como bronquiolite crônica) é um componente importante da precoce e relativamente discreta obstrução ao fluxo de ar, a bronquite crônica com obstrução significativa do fluxo aéreo é quase sempre complicada pelo enfisema.

Acredita-se que muitos dos efeitos dos irritantes ambientais sob o epitélio respiratório (p. ex., hipersecreção de muco) são mediados pela liberação local de citocinas de linfócitos T, como a IL-13. A transcrição do gene relacionado com a mucina, *MUC5AC*, no epitélio brônquico e a produção de elastase pelos neutrófilos estão aumentadas como consequência da exposição à fumaça do tabaco. **As infecções microbianas** frequentemente estão presentes, porém desempenham papel secundário, perpetuando a inflamação e exarcebando os sintomas.

MORFOLOGIA

Macroscopicamente, a mucosa das vias aéreas maiores comumente está **hiperêmica e túrgida** devido ao fluido de edema; além disso, frequentemente está coberta por uma camada de **secreção** mucinosa ou mucopurulenta. Os brônquios menores e bronquíolos podem também estar cobertos por secreções similares. Histologicamente, **o aumento das glândulas secretoras de muco** (Fig. 12-10) na traqueia e brônquios maiores constitui a lesão patognomônica da bronquite crônica. A magnitude do aumento no tamanho é avaliada através da razão entre a espessura da camada de glândulas submucosas e da parede brônquica (índice de Reid — o normal é 0,4). O predomínio de células inflamatórias mononucleares, às vezes associadas a neutrófilos, está frequentemente presente na mucosa brônquica em densidade variável. A **bronquiolite crônica** (doença das vias aéreas menores), caracterizada por metaplasia das células caliciformes, *plugs* de muco, inflamação e fibrose, também está presente. Nos casos mais graves, pode haver obliteração completa do lúmen como consequência de fibrose (bronquiolite *obliterans*). O estreitamento da luz e a obstrução das vias aéreas são causados pela fibrose da submucosa. Alterações enfisematosas também coexistem.

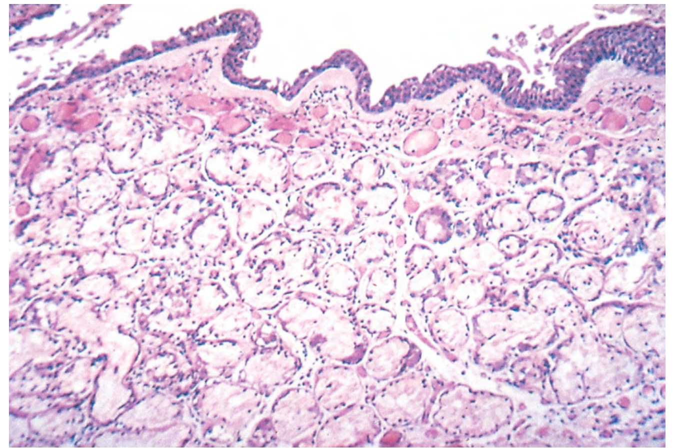


Figura 12-10 Bronquite crônica. A luz brônquica está em cima. Observe o espessamento marcado da camada de glândulas mucosas (aproximadamente três vezes o normal) e metaplasia escamosa do epitélio pulmonar. *(Da Coleção Didática do Departamento de Patologia, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

Características Clínicas

Nos pacientes com bronquite crônica há tosse proeminente e produção de esputo que podem persistir indefinidamente na ausência de disfunção ventilatória. Entretanto, como descrito anteriormente, alguns pacientes desenvolvem DPOC com obstrução significativa ao fluxo de ar. A síndrome clínica é acompanhada por hipercapnia, hipoxemia e (nos casos severos) cianose (daí a denominação "inchados azuis"). A diferenciação dessa forma de DPOC daquela causada por enfisema pode ser realizada através do reconhecimento dos casos clássicos; entretanto, muitos pacientes apresentam ambas as formas. A progressão da bronquite crônica é caracterizada por complicações relacionadas com a hipertensão pulmonar e com a insuficiência cardíaca (Capítulo 10). As infecções recorrentes e a falência respiratória são ameaças constantes.

RESUMO

Bronquite Crônica

- A bronquite crônica é definida por tosse produtiva persistente por pelo menos três meses consecutivos e pelo menos dois anos consecutivos.
- O tabagismo é o fator de risco subjacente mais importante; os poluentes aéreos também contribuem.

- O componente obstrutivo crônico é, em grande parte, resultado da doença das vias aéreas menores (bronquiolite crônica) e do enfisema coexistente.
- A análise histológica revela aumento das glândulas secretoras de muco, metaplasia das células caliciformes e fibrose da parede bronquiolar.

Asma

A asma é uma desordem inflamatória crônica das vias aéreas que causa episódios recorrentes de chiado, falta de ar, aperto torácico e tosse, particularmente à noite e/ou cedo pela manhã. Os pontos-chave da doença são *obstrução intermitente e reversível das vias aéreas, inflamação crônica dos brônquios com eosinófilos, hipertrofia e hiper-reatividade das células musculares lisas brônquicas e aumento na secreção de muco.* Alguns dos estímulos que desencadeiam a doença nos pacientes asmáticos não apresentam efeitos em pessoas com as vias aéreas normais. Diversas células participam da resposta inflamatória, incluindo eosinófilos, mastócitos, macrófagos, linfócitos, neutrófilos e células epiteliais. Nas últimas quatro décadas, é importante ressaltar que tem havido aumento significativo na incidência de asma no Ocidente. A "hipótese da higiene", fruto dessa observação epidemiológica, postula que a erradicação das infecções pode alterar a homeostase imunológica e promover respostas imunes alérgicas, entre outras.

A asma pode ser classificada como *atópica* (evidência de sensibilização a alérgenos; frequente em pacientes com histórico de rinite alérgica, eczema) e *não atópica*. Em ambos os tipos, os episódios de broncoespasmo podem ser desencadeados por diversos mecanismos, como infecções respiratórias (especialmente virais), exposição a irritantes ambientais (p. ex., fumaça de tabaco, fumo), ar frio, estresse e exercício. Existe considerável evidência com relação aos diferentes padrões de inflamação: eosinofílica, neutrofílica, mista e *pauci* granulocítica. Esses subgrupos podem diferir na etiologia, imunopatologia e resposta ao tratamento. A asma pode também ser classificada de acordo com os agentes ou eventos que desencadeiam a broncoconstrição.

PATOGENIA

Os principais fatores etiológicos da asma estão relacionados com a predisposição genética à hipersensibilidade do tipo I (atopia), inflamação aguda ou crônica das vias aéreas e hiper-responsividade a uma variedade de estímulos. **O processo inflamatório envolve uma série de células e numerosos mediadores inflamatórios, porém o papel dos linfócitos T auxiliares tipo 2 (T_H2) pode ser crítico na patogenia da asma**. A forma clássica da atopia está associada à excessiva resposta T_H2 contra antígenos ambientais. As citocinas produzidas pelas células T_H2 são responsáveis pela maioria das características da asma — a IL-4 estimula a produção de IgE, a IL-5 ativa os eosinófilos, e a IL-13 estimula a produção de muco e também promove a produção de IgE pelos linfócitos B. A IgE recobre os mastócitos da submucosa que, quando expostos a alérgenos, liberam seus grânulos. Dessa forma têm-se duas ondas de reação: uma fase precoce (imediata) e outra tardia (Fig. 12-11). A reação imediata é dominada por broncoconstrição, aumento na produção de muco e vasodilatação variável. A broncoconstrição é desencadeada por estímulo direto dos receptores vagais no epitélio. A reação tardia consiste em inflamação, com ativação de eosinófilos, neutrófilos e linfócitos T. Ademais, as células epiteliais são estimuladas a produzir quimiocinas que promovem o recrutamento de mais linfócitos T_H2 e eosinófilos (incluindo a eotaxina, um potente quimiotático e ativador de eosinófilos), além de outros leucócitos, ampliando o processo inflamatório. Processos inflamatórios repetidos levam a mudanças estruturais na parede brônquica coletivamente denominadas **remodelamento das vias aéreas**. Tais mudanças incluem hipertrofia da musculatura lisa brônquica e de glândulas produtoras de muco, aumento da vascularização e deposição de colágeno subepitelial que pode ocorrer diversos anos antes do início dos sintomas.

A asma é uma desordem genética complexa em que múltiplos genes de suscetibilidade interagem com fatores ambientais na iniciação da reação patológica. Existe variação significativa na expressão desses genes e na combinação de polimorfismos que acometem a resposta imune ou remodelamento tecidual. Um desses lócus de suscetibilidade é o braço longo do cromossomo 5 (5q) no qual diversos genes estão relacionados à regulação da síntese de IgE, ao crescimento e à diferenciação de mastócitos e eosinófilos. Os genes desse lócus incluem *IL13* (polimorfismos genéticos ligados à suscetibilidade ao desenvolvimento de asma atópica), *CD14* (polimorfismos de nucleotídeo único associado a asma ocupacional), alelos HLA da classe II (tendência a produzir imunoglobulinas IgE), gene do receptor β2- adrenérgico e gene do receptor de IL4 (atopia, nível sérico total de IgE e asma). Outro lócus importante está no 20q, no qual está localizado o ADAM-33, que regula a proliferação do músculo liso brônquico e fibroblastos, e, em última instância, o remodelamento das vias aéreas. A super-regulação de diversas enzimas da família das quitinases tem demonstrado ser importante na inflamação mediada por T_H2 e na severidade da asma; os altos níveis séricos de YKL-40 (um membro da família das quitinases sem atividade enzimática) correlacionam-se à severidade da asma.

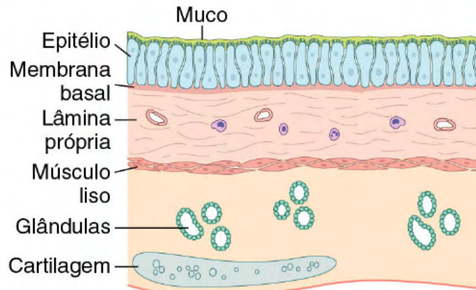
Tipos de Asma

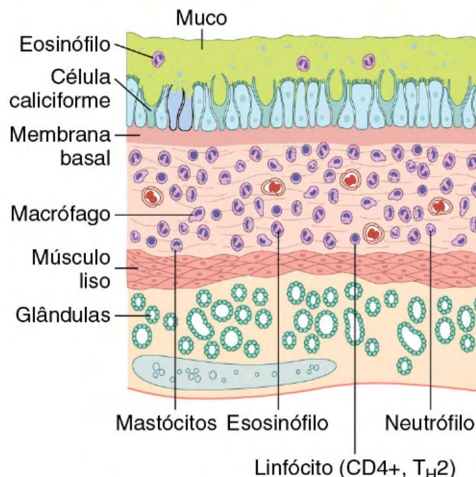
Asma Atópica

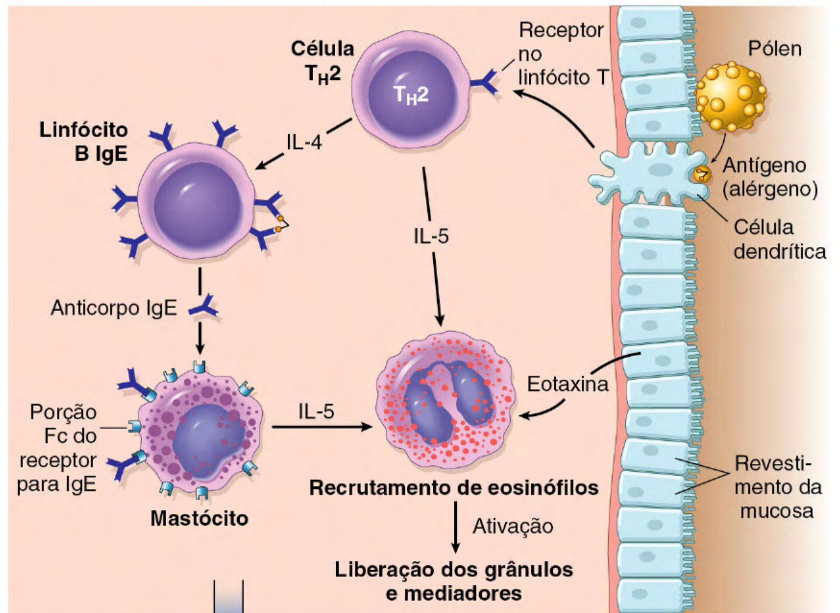
A asma atópica é o tipo mais comum de asma, com início na infância, e representa um exemplo clássico de *reação de hipersensibilidade tipo I mediada por IgE* (Capítulo 4). História familiar positiva de atopia e/ou asma é comum; frequentemente, as crises asmáticas são precedidas por rinite alérgica, urticária ou eczema. A doença é desencadeada por antígenos ambientais, como poeira, pólen, pelos de animais e alimentos. Infecções também podem desencadear a asma atópica. O teste cutâneo com o alérgeno resulta em reação papuloeritematosa imediata. A asma atópica pode também ser diagnosticada com base em testes radioalergoadsorventes (RASTs) que identificam a presença de IgE específica para um painel de alérgenos.

Asma Não Atópica

Os pacientes com a forma não atópica da asma não apresentam evidência de sensibilização a alérgenos; os resultados dos testes cutâneos alérgicos são geralmente negativos. A história familiar positiva de asma é menos comum. Infecções respiratórias associadas à etiologia viral (p. ex., rinovírus, parainfluenza) e poluentes aéreos inalados (p. ex., dióxido de enxofre, ozônio, dióxido de nitrogênio) são estímulos comuns. *Acredita-se que a*







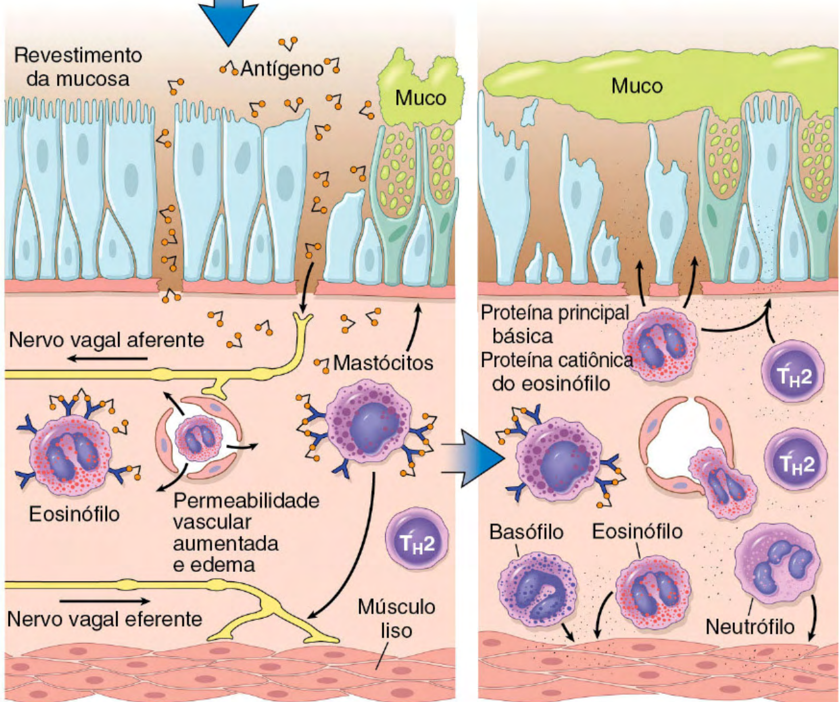


Figura 12-11 **A** e **B,** Comparação entre os brônquios de pacientes normais e asmáticos. Observe o acúmulo de muco na luz brônquica, resultado direto do aumento do número de células caliciformes secretoras de muco na mucosa e hipertrofia das glândulas submucosas. Ademais, há inflamação crônica intensa associada ao recrutamento de eosinófilos, macrófagos e outras células inflamatórias. A membrana basal abaixo do epitélio da mucosa apresenta-se espessada, e a musculatura lisa exibe hipertrofia e hiperplasia. **C,** Os alérgenos inalados desencadeiam uma resposta com predomínio de células T_H2 favorecendo a produção de IgE e o recrutamento de eosinófilos (iniciação e sensibilização). **D,** Mediante a reexposição ao alérgeno (antígeno), a reação imediata é estimulada pela ligação cruzada induzida por antígeno; a reação ocorre entre a IgE e seus receptores nos mastócitos das vias aéreas. Os mastócitos liberam mediadores pré-formados. Os mediadores induzem broncoespasmo, aumento da permeabilidade vascular e produção de muco diretamente ou através de estímulos neuronais, além de recrutar células sanguíneas adicionais, também capazes de liberar mediadores. **E,** O aporte dos leucócitos recrutados (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos) sinaliza a iniciação da fase tardia da asma e um novo ciclo de liberação de mediadores dos leucócitos, endotélio e células epiteliais. Fatores, principalmente dos eosinófilos (p. ex., proteína principal básica, proteína catiônica dos eosinófilos), também danificam o epitélio. IgE, imunoglobulina E.

inflamação da membrana mucosa induzida por vírus reduza o limite de tolerância dos receptores vagais subepiteliais aos irritantes. Embora as relações não sejam bem compreendidas, os mediadores humorais e celulares da obstrução aérea (p. ex., eosinófilos) são comuns na asma atópica e não atópica; portanto, ambas recebem tratamentos similares.

Asma Induzida por Drogas

Diversos agentes farmacológicos provocam asma, sendo a aspirina o exemplo clássico. Os pacientes com sensibilidade à aspirina apresentam sinais recorrentes de rinite e pólipos nasais, urticária e broncoespasmo. O mecanismo preciso permanece desconhecido, porém presume-se que a aspirina iniba a via da cicloxigenase do metabolismo do ácido araquidônico, entretanto, sem afetar a via da lipoxigenase; em última instância, há uma mudança em direção à produção de leucotrienos que causam broncoespasmo.

Asma Ocupacional

A asma ocupacional é estimulada por vapores (resinas de epóxi, plásticos), pós químicos e orgânicos (madeira, algodão, platina), gases (tolueno) e outros compostos químicos. Os ataques de asma usualmente desenvolvem-se após exposição repetida ao(s) antígeno(s) incitante(s).

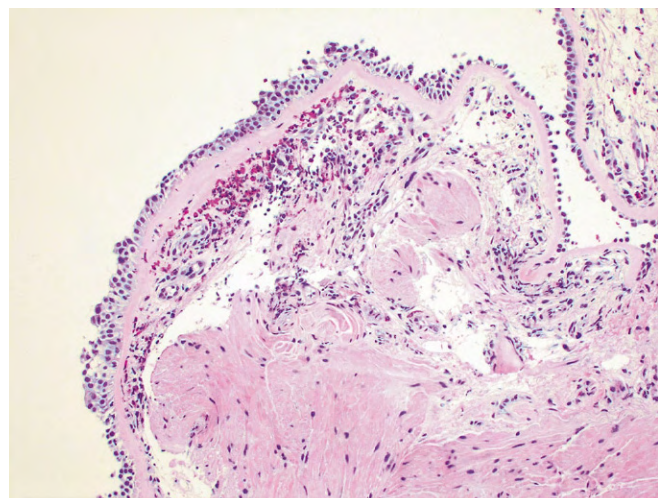


Figura 12-12 Amostra de biópsia brôquica de paciente asmático demonstrando fibrose sob a membrana basal, inflamação eosinofílica e hiperplasia do músculo liso.

MORFOLOGIA

As alterações morfológicas na asma foram descritas em pacientes que vieram a óbito após ataques severos e prolongados (estado asmático) e em amostras de biópsia da mucosa de pacientes provocados com antígenos. Nas amostras de necropsia obtidas de casos fatais, os pulmões estão hiperdistendidos devido à hiperinflação, podendo haver áreas de atelectasia. A característica macroscópica mais evidente é a oclusão dos brônquios e bronquíolos por ***plugs* de muco** tenazes e espessos. Histologicamente, os *plugs* de muco contêm espirais de epitélio descamado (**espirais de Curschmann**). Numerosos eosinófilos e **cristais de Charcot-Leyden** (coleções de cristaloides compostos por proteínas de eosinófilos) também estão presentes. Outras alterações características da asma e coletivamente denominadas "remodelamento das vias aéreas" incluem (Fig. 12-11, B):

- Espessamento da parede das vias aéreas
- Fibrose da membrana sub-basal (Fig. 12-12)
- Aumento da vascularização na submucosa
- Aumento no tamanho das glândulas submucosas e metaplasia caliciforme do epitélio das vias aéreas
- Hipertrofia e/ou hiperplasia da musculatura brônquica (a base para a nova terapia denominada termoplastia brônquica, que envolve a aplicação controlada de energia térmica durante a broncoscopia; isso reduz a massa de músculo liso, reduzindo a hiper-responsividade das vias aéreas).

Características Clínicas

Os ataques de asma são caracterizados por dispneia severa com chiado; a principal dificuldade é a expiração. O paciente com asma esforça-se por enviar ar para dentro dos pulmões, porém não consegue expeli-lo, o que leva à hiperinflação dos pulmões e aprisionamento do ar nas regiões distais dos brônquios, ocluídos e estreitados por muco e debris. Normalmente, os ataques de asma duram de uma a diversas horas e resolvem-se espontaneamente ou com terapia de suporte com broncodilatadores e corticoesteroides. Nos intervalos entre os ataques, os pacientes estão livres de dificuldade respiratória; entretanto, déficits subclínicos podem ser detectados por espirometria. Ocasionalmente, ocorre paroxismo severo que não responde à terapia e persiste por dias ou semanas *(estado asmático)*. Hipercapnia, acidose e hipóxia severa associadas podem ser fatais, embora na maioria dos casos a condição seja mais debilitante que fatal.

RESUMO

Asma

- A asma é caracterizada por broncoconstrição reversível causada por hiper-responsividade das vias aéreas a uma variedade de estímulos.
- A asma atópica é causada por reação imunológica T_H2 e mediada por IgE a alérgenos ambientais, sendo caracterizada por uma fase aguda (imediata) e tardia. As citocinas T_H2 (IL-4, IL-5, IL-13) são mediadores importantes.
- Os agentes desencadeadores de asma não atópica não são totalmente conhecidos, porém incluem infecções virais e poluentes aéreos inalados que também são passíveis de desencadear a asma atópica.
- Os eosinófilos são as principais células inflamatórias encontradas em quase todos os tipos de asma; os produtos dos eosinófilos, como a proteína principal básica, são responsáveis pelo dano às vias aéreas.
- O remodelamento das vias aéreas (espessamento da membrana sub-basal, hipertrofia das glândulas brônquicas e músculo liso) funciona como um componente irreversível para a doença obstrutiva.

Bronquiectasia

A bronquiectasia é a dilatação permanente dos brônquicos e bronquíolos causada pela destruição do músculo e tecido elástico de suporte, associada a infecções necrosantes crônicas ou resultante delas. A bronquiectasia não é considerada doença primária, mas uma desordem associada à infecção persistente ou obstrução causada por uma variedade de condições. A bronquiectasia apresenta um complexo de sintomas característicos dominados por tosse e expectoração de copiosa quantidade de esputo purulento. O diagnóstico depende do histórico clínico detalhado e da demonstração radiográfica da dilatação brônquica. As condições predisponentes mais comumente associadas à bronquiectasia incluem:

- *Obstrução brônquica*. Entre as causas comuns encontram-se tumores, corpos estranhos e, ocasionalmente, impactação de muco. A bronquiectasia está localizada no segmento brônquico obstruído. Também pode complicar a asma atópica e a bronquite crônica.
- Condições congênitas ou hereditárias, por exemplo:
  - *Fibrose cística*: a bronquiectasia severa disseminada resulta da obstrução causada pela secreção de muco viscoso anormal que predispõe à infecção da árvore brônquica. Essa é uma complicação séria e importante (Capítulo 6).
  - *Estados de imunodeficiência*: particularmente nas deficiências imunoglobulínicas, a bronquiectasia localizada ou difusa pode desenvolver-se devido a aumento na suscetibilidade às infecções bacterianas repetidas.
  - *A síndrome de Kartagener* é uma desordem autossômica recessiva rara que está frequentemente associada à bronquiectasia e esterilidade em homens. A síndrome apresenta anormalidades estruturais dos cílios que impedem a limpeza mucociliar das vias aéreas, levando a infecções persistentes e à redução da motilidade dos espermatozoides.
- A *pneumonia necrosante* ou *supurativa,* particularmente associada à infecção com microrganismos virulentos, como *Staphylococcus aureus* ou *Klebsiella* spp., pode predispor os pacientes afetados ao desenvolvimento de bronquiectasia. A bronquiectasia pós-tuberculosa continua a ser uma causa significativa de morbidade em áreas endêmicas.

PATOGENIA

Dois processos são cruciais e interligados na patogenia da bronquiectasia: a **obstrução** e a **infecção crônica persistente.** Qualquer um dos dois pode ocorrer primeiro. O mecanismo normal de limpeza pode ser impedido pela obstrução, ocasionando infecção secundária rápida; ao contrário, a infecção crônica a longo prazo causa dano às paredes brônquicas, levando a enfraquecimento e dilatação. Por exemplo, a obstrução causada por neoplasia pulmonar primária ou corpo estranho prejudica a limpeza das secreções, providenciando um substrato para a infecção secundária. O dano inflamatório às paredes brônquicas e o acúmulo de exsudato contribuem para a distensão adicional das vias aéreas e dilatação irreversível. Ao contrário, a inflamação necrosante persistente dos brônquios e bronquíolos pode gerar secreções obstrutivas, inflamação mural (com fibrose peribrônquica e tração das paredes) e, eventualmente, os eventos já descritos.

MORFOLOGIA

A bronquiectasia acomete geralmente os **lobos inferiores** bilateralmente, particularmente as passagens aéreas mais verticais. Estruturalmente, os pulmões podem apresentar apenas um segmento simples e bem delimitado acometido nos casos de broonquiectasia associada a tumores ou aspiração de corpos estranhos. Comumente, o envolvimento mais severo ocorre nos brônquios e bronquíolos mais distais. As vias aéreas podem apresentar-se **dilatadas** em até quatro vezes o seu diâmetro original e ser seguidas até a superfície pleural no exame macroscópico dos pulmões (Fig. 12-13). Ao contrário, no pulmão normal, os bronquíolos não podem ser seguidos além do ponto de 2-3 cm da superfície pleural durante o exame macroscópico comum. Os achados histológicos variam de acordo com a atividade e a cronicidade da doença. Nos casos completamente maduros e ativos, um **exsudato inflamatório intenso agudo e crônico na parede dos brônquios e bronquíolos** e a descamação do epitélio de revestimento causam extensas áreas de ulceração. Usualmente, pode-se cultivar uma microbiota **mista** dos brônquios acometidos, incluindo estafilococos, estreptococos, pneumococos, microrganismos entéricos, bactérias anaeróbicas e microaerófilas, e (particularmente em crianças) *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*. O epitélio de revestimento pode regenerar completamente; entretanto, a dilatação anormal e a fibrose persistem como reflexo do excesso de lesão observada na maioria das vezes. A fibrose das paredes brônquicas e bronquiolares, além da **fibrose peribronquiolar**, desenvolve-se em casos mais crônicos. Em alguns casos, a necrose destrói as paredes brônquicas ou bronquiolares, resultando na formação de um abscesso cavitário no qual podem desenvolver-se fungos.

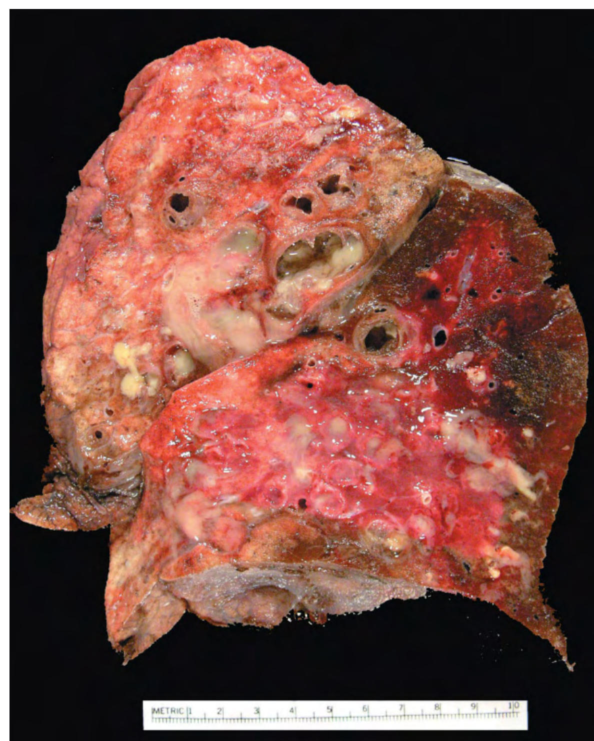


Figura 12-13 Bronquiectasia em paciente com fibrose cística submetido à ressecção para transplante. A superfície de secção pulmonar demonstra brônquios marcadamente dilatados preenchidos com muco purulento estendendo-se até as regiões subpleurais.

Características Clínicas

As manifestações clínicas consistem em tosse persistente e severa, com expectoração de esputo mucopurulento, por vezes fétido. O esputo pode conter listras de sangue; hemoptise franca pode ocorrer. Os sintomas frequentemente são episódicos e precipitados por infecções do trato respiratório superior ou introdução de novos agentes patogênicos. Defeitos ventilatórios obstrutivos significativos associados à hipoxemia, hipercapnia, hipertensão pulmonar e (raramente) *cor pulmonale* são comuns nos casos de bronquiectasia severa e disseminada. Outras complicações menos frequentes incluem abcessos metastáticos cerebrais e amiloidose reativa (Capítulo 4).

DOENÇAS PULMONARES CRÔNICAS INSTERSTICIAIS (RESTRITIVAS, INFILTRATIVAS)

As doenças intersticiais crônicas são um grupo heterogêneo de desordens caracterizadas predominantemente por envolvimento bilateral e usualmente assimétrico do tecido conjuntivo pulmonar, principalmente o interstício mais periférico e delicado das paredes alveolares. O interstício pulmonar é composto pela membrana basal das células endoteliais e epiteliais (fundida nas porções mais finas), fibras colágenas, tecido elástico, fibroblastos, poucos mastócitos e células mononucleares ocasionais (Fig. 12-1). Muitas das entidades nesse grupo apresentam causas e patogenia desconhecidas; algumas apresentam um componente intra-alveolar e intersticial, e há sobreposição considerável nas características histológicas entre as diferentes condições. Não obstante, a similaridade nos sinais clínicos, sintomas, alterações radiográficas e mudanças fisiopatológicas justifica considerá-las como um grupo. *A característica-chave dessas desordens é a redução na complacência (isto é, pressões superiores são necessárias para expandir os pulmões mais firmes), que leva à necessidade de esforços respiratórios maiores (dispneia).* Ademais, danos ao epitélio alveolar e à vasculatura intersticial produzem anormalidades da razão ventilação:perfusão e hipóxia. As radiografias torácicas demonstram infiltração difusa por pequenos nódulos, linhas irregulares ou sombras em "vidro fosco". Os pacientes podem desenvolver insuficiência respiratória, frequentemente em associação à hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (Capítulo 10) durante a progressão da doença. As formas avançadas de tais doenças podem ser de difícil distinção, uma vez que causam cicatrização e destruição macroscópica do pulmão denominada pulmão em estágio final ou em "favo de mel". As doenças pulmonares intersticiais crônicas são classificadas de acordo com as características clinicopatológicas e histológicas (Tabela 12-3).

Tabela 12-3 Principais Categorias da Doença Pulmonar Intersticial Crônica

Fibrosantes
Pneumonia usual intersticial (fibrose pulmonar idiopática) Pneumonia intersticial inespecífica Pneumonia criptogênica em organização Associada à doença vascular do colágeno Pneumoconiose Associada a terapias (drogas, radiação)
Granulomatosas
Sarcoidose Pneumonia por hipersensibilidade
Eosinofílica
Síndrome de Loeffler Relacionada com a alergia a drogas Pneumonia idiopática eosinofílica crônica
Relacionada com o tabagismo
Pneumonia intersticial descamativa Bronquiolite respiratória

Doenças Fibrosantes

Fibrose Pulmonar Idiopática

A fibrose pulmonar idiopática (FPI), também conhecida como *alveolite fibrosante criptogênica*, refere-se a uma desordem pulmonar de etiologia desconhecida. A FPI é caracterizada por fibrose intersticial bilateral progressiva assimétrica que, em casos avançados, resulta em hipoxemia severa e cianose. O sexo masculino é mais afetado em relação ao feminino, sendo que aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam idade superior a 60 anos. Os padrões de fibrose, tanto radiológicos como histológicos, são denominados *pneumonia intersticial usual*, que é necessária para o diagnóstico de FPI. Entretanto, é interessante notar que alterações patológicas similares podem estar presentes em outras condições, como asbestose, doenças do colágeno vascular e inúmeras outras doenças. Portanto, causas conhecidas devem ser excluídas antes de o termo *idiopático* ser utilizado.

PATOGENIA

O conceito atual postula que a FPI é causada por ciclos repetidos de ativação/lesão epitelial por algum agente não identificado (Fig. 12-14). As características histopatológicas incluem inflamação e indução da resposta de linfócitos T_H2 com eosinófilos, mastócitos, IL-4 e IL-3 nas lesões. Existe considerável interesse na ideia de que "macrófagos alternativamente ativados" são dominantes em pacientes com fibrose pulmonar e podem ser importantes em sua patogenia (Capítulo 2). A reparação epitelial anormal em locais de dano e inflamação gera proliferação fibroblástica ou miofibroblástica exuberante, levando aos focos fibroblásticos característicos. Embora incompletamente compreendidos, acredita-se que os mecanismos envolvidos no reparo anormal estejam relacionados com o TGF-β1 liberados de pneumócitos do tipo 1 lesados que são capazes de induzir a transformação de fibroblastos em miofibroblastos, levando à deposição contínua e excessiva de colágeno e de MEC. Alguns pacientes com FIP apresentam mutações que encurtam os telômeros (Capítulo 1) levando à rápida senescência e apoptose dos pneumócitos. O TGF-β1 também reduz os níveis de expressão de caveolina-1 fibroblástica que age como um inibidor da fibrose pulmonar.

MORFOLOGIA

Macroscopicamente, a superfície pleural dos pulmões tem aparência de paralelepípedos devido à retração das cicatrizes ao longo do septo interlobular. Na superfície de corte há fibrose (áreas firmes, elásticas e brancas), principalmente nos lobos inferiores, e distribuição distinta nas regiões subpleurais e ao

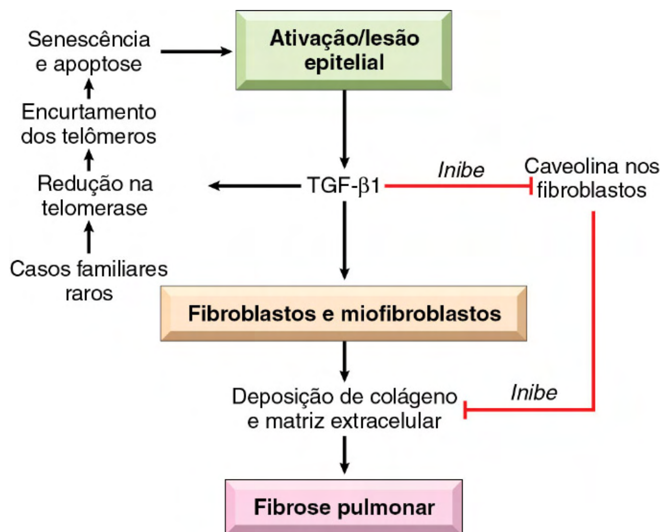


Figura 12-14 Representação esquemática do conhecimento atual a respeito da patogenia da fibrose pulmonar intersticial idiopática.

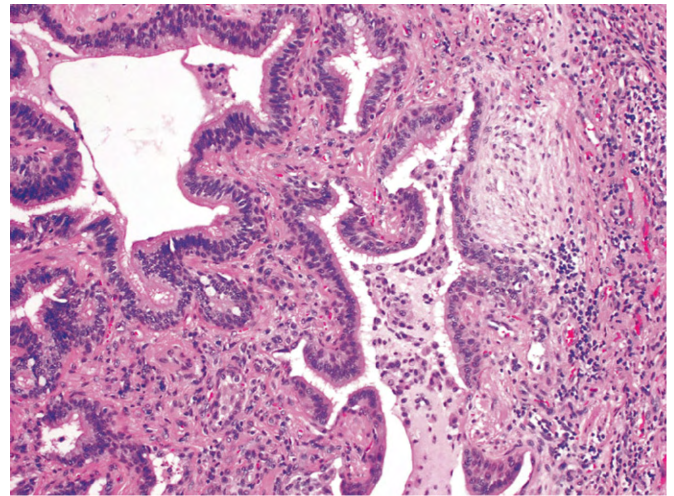


Figura 12-16 Pneumonia intersticial usual. Foco fibroblástico com fibras paralelas à superfície e matriz extracelular azulada. O padrão em favos de mel está presente à *esquerda*.

longo do septo interlobular. O padrão de fibrose na FPI é denominado **pneumonia intersticial usual** (PIU). A característica histológica da PIU é a **fibrose intersticial irregular**, que varia em intensidade (Fig. 12-15) e piora com o tempo. As lesões mais precoces demonstram proliferação fibroblástica exuberante e aparecem como **focos fibroblásticos** (Fig. 12-16). Com o tempo, tais áreas tornam-se mais colagenosas e menos celulares. Tipicamente, existem lesões precoces e tardias (**heterogeneidade temporal**). A fibrose densa causa o colapso das paredes alveolares e a formação de espaços císticos revestidos por pneumócitos tipo II hiperplásicos ou epitélio bronquiolar (**fibrose em favo de mel**). A inflamação intersticial usualmente é assimétrica e consiste em um infiltrado septal alveolar composto predominantemente por linfócitos e plasmócitos, mastócitos e eosinófilos ocasionais. Alterações hipertensivas pulmonares secundárias (fibrose da íntima e espessamento da camada média das artérias pulmonares) são frequentes.

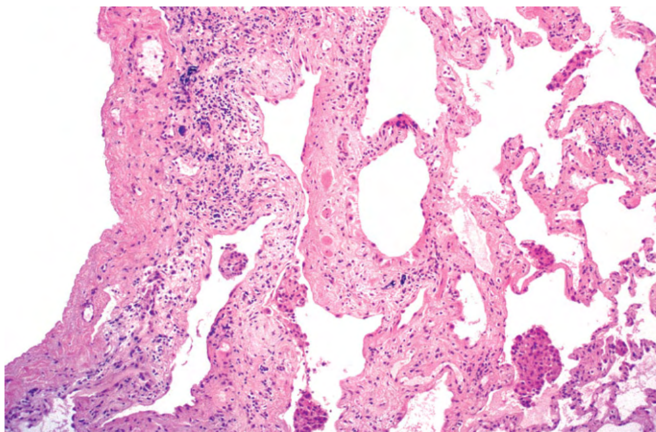


Figura 12-15 Pneumonia intersticial usual. A fibrose é mais pronunciada na região subpleural, embora varie em intensidade.

Características Clínicas

Normalmente, a FPI manifesta-se insidiosamente, com início gradual caracterizado por tosse não produtiva e dispneia progressiva. A maioria dos pacientes com FPI apresenta crepitações secas ou similares a "Velcro" durante a inspiração. Cianose, *cor pulmonale* e edema periférico podem se desenvolver nos estágios finais da doença. Os achados clínicos e radiográficos frequentemente são diagnósticos; biópsia cirúrgica é necessária em alguns casos. Infelizmente, a progressão da FPI é incessante, apesar da terapia médica; o tempo médio de sobrevida é de três anos ou menos. O transplante de pulmão é a única terapia definitiva disponível.

Pneumonia Intersticial Inespecífica

A pneumonia intersticial inespecífica (PII) é uma doença pulmonar insterstícial bilateral crônica de etiologia desconhecida que, apesar de denominada inespecífica, apresenta características clínicas, radiológicas e histológicas distintas. O reconhecimento da PII é fundamental, uma vez que a doença apresenta melhor prognóstico em relação à FPI. Histologicamente, a PII é dividida nos padrões celular e fibrosante. O *padrão celular* é caracterizado por inflamação intersticial crônica discreta a moderada (linfócitos e poucos plasmócitos) em distribuição uniforme ou assimétrica. O padrão fibrosante consiste em fibrose intersticial assimétrica ou difusa *sem a heterogeneidade temporal característica da PIU*. Os focos fibroblásticos e padrão em favo de mel estão tipicamente ausentes em ambas as variantes. Os pacientes apresentam dispneia e tosse com duração de diversos meses. Os pacientes com o padrão celular possuem melhor prognóstico em relação àqueles com o padrão fibrosante.

Pneumonia Criptogênica em Organização

Pneumonia criptogênica em organização é sinônimo da denominação popular prévia *bronquiolite obliterante com pneumonia em organização* (BOPO); atualmente, prefere-se utilizar o primeiro nome, que enfatiza a etiologia desconhecida da entidade clinicopatológica. Os pacientes apresentam-se com tosse e dispneia; as radiografias torácicas demonstram áreas assimétricas subpleurais ou peribrônquicas de consolidação do espaço aéreo. Histologicamente, a pneumonia criptogênica em organização

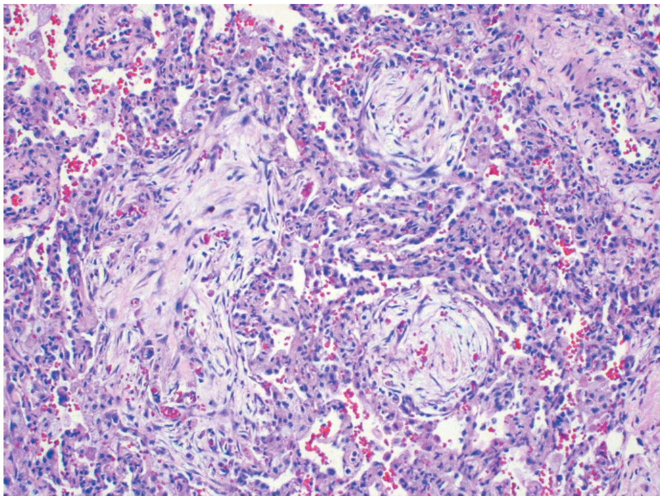


Figura 12-17 Pneumonia criptogênica em organização. Alguns espaços alveolares estão preenchidos com esferas de fibroblastos (corpúsculos de Masson). Embora comprimidos, os alvéolos adjacentes estão relativamente normais.

é caracterizada pela presença de *plugs* polipoides de tecido conjuntivo frouxo em organização no interior dos ductos alveolares, alvéolos e bronquíolos (Fig. 12-17). O tecido conjuntivo apresenta o mesmo tempo de evolução, e a arquitetura pulmonar subjacente é normal. Alguns pacientes recuperam-se espontaneamente, porém a maioria requer tratamento oral com esteroides por seis meses ou mais. É importante destacar que a pneumonia em organização com fibrose intra-alveolar também pode ser observada em resposta a infecções (p. ex., pneumonia) ou lesão inflamatória (p ex., doença do colágeno vascular, lesão da transplantação) ao pulmão; em tais casos, a etiologia obviamente não é "criptogênica", e a evolução e o prognóstico são determinados pela doença de base.

Envolvimento Pulmonar nas Doenças do Colágeno Vascular

Inúmeras doenças do colágeno vascular (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerose sistêmica, dermatomiosite-polimiosite) estão associadas a manifestações pulmonares. Diversas variantes histológicas podem ser observadas, dependendo da desordem subjacente. Os padrões mais comuns são aqueles relacionados com a PII, PIU (similar ao observado na FPI), esclerose vascular, pneumonia em organização e bronquiolite (doença das vias aéreas menores, com ou sem fibrose). O acometimento pleural (pleurite, nódulos pleurais e efusão pleural) pode também estar presente. O envolvimento pulmonar nessas doenças está usualmente associado a prognóstico ruim, porém melhor do que na FPI.

RESUMO

Doenças Pulmonares Intersticiais Crônicas

- A fibrose intersticial difusa dos pulmões gera as doenças pulmonares restritivas caracterizadas por complacência pulmonar reduzida e capacidade vital forçada (CVF) reduzida. A razão FEV:CVF está normal.
- As doenças que causam fibrose intersticial difusa são heterogêneas. O fator patogênico unificante é a lesão alveolar com ativação de macrófagos e liberação de citocinas fibrogênicas, como TGF-β.
- A fibrose idiopática pulmonar é o protótipo das doenças pulmonares restritivas, sendo caracterizada por fibrose intersticial assimétrica, focos fibroblásticos e formação de espaços císticos (pulmão em favo de mel). O padrão histológico é conhecido como pneumonia intersticial usual (PIU).

Pneumoconioses

O termo *pneumoconiose* foi inicialmente cunhado para descrever a reação pulmonar não neoplásica secundária à inalação de poeira de minerais. O termo foi expandido para incluir as doenças induzidas por partículas orgânicas e inorgânicas; alguns especialistas ainda atribuem o termo pneumoconiose às doenças pulmonares não neoplásicas induzidas por gases químicos e vapores. As pneumoconioses associadas à poeira mineral — as três mais comuns resultantes da exposição à poeira de carvão, sílica e asbesto — quase sempre são resultado da exposição profissional. Entretanto, o risco aumentado de câncer devido à exposição ao asbesto, estende-se aos membros da família dos trabalhadores e outras pessoas expostas ao ambiente externo ao local de trabalho. A Tabela 12-4 indica as condições patológicas associadas à cada poeira mineral e às principais indústrias nas quais a exposição à poeira é suficiente para causar a doença.

PATOGENIA

A reação dos pulmões às poeiras minerais é variável e depende do tamanho, forma, solubilidade e reatividade das partículas. Por exemplo, é improvável que partículas maiores que 5-10 μm alcancem as vias aéreas distais, enquanto partículas menores que 0,5 μm movem-se livremente pelos alvéolos, comumente sem deposição e lesão substanciais. **As partículas de 1-5 μm de diâmetro são as mais perigosas, pois podem estabelecer-se na bifurcação das vias aéreas distais.** A poeira do carvão é relativamente inerte, e grande quan-

Tabela 12-4 Doença Pulmonar Induzida por Poeira Mineral

Agente	Doença	Exposição
Poeira de carvão	Pneumoconiose simples dos mineiros de carvão: máculas e nódulos Pneumoconiose complicada dos mineiros de carvão: FMP	Mineração de carvão
Sílica	Silicose	Jateamento, pedreiras, mineração, corte de pedras, trabalho de fundição, cerâmica
Asbesto	Asbestose, efusão pleural, placas pleurais ou fibrose difusa; mesotelioma; carcinoma pulmonar e da laringe	Mineração, moagem, fabricação de minérios e materiais; instalação e remoção de isolantes

FMP, fibrose maciça progressiva.

tidade pode ser depositada nos pulmões antes de a doença pulmonar ser detectável clinicamente. Sílica, asbesto e berílio são mais reativos em comparação à poeira de carvão; por isso são capazes de gerar reações fibróticas mesmo em baixas concentrações. A maioria da poeira inalada é retida pela camada de muco e rapidamente removida dos pulmões pelo movimento ciliar. Entretanto, algumas partículas ficam retidas na bifurcação do ducto alveolar e são fagocitadas por macrófagos. **O macrófago pulmonar alveolar é a célula-chave na iniciação e perpetuação da lesão pulmonar e fibrose.** Diversas partículas ativam a inflamação e induzem a produção de IL-1. As partículas mais reativas estimulam os macrófagos a liberar uma série de produtos responsáveis por mediar a resposta inflamatória e iniciar a proliferação fibroblástica e a deposição de colágeno. Algumas partículas inaladas podem alcançar os linfáticos através da drenagem direta ou ser transportadas por macrófagos, iniciando dessa forma uma resposta imunológica aos componentes particulados e/ou às proteínas modificadas pelas partículas, levando à amplificação e extensão da reação local. **O tabagismo piora os efeitos de todas as partículas minerais inaladas**, particularmente o asbesto.

Pneumoconiose dos Mineiros de Carvão

A redução mundial de poeira nas minas de carvão reduziu enormemente a incidência de doença induzida pela poeira do carvão. O espectro de achados pulmonares nos mineiros de carvão é amplo e inclui: *antracose assintomática* com deposição de pigmento e ausência de reação celular perceptível; *pneumoconiose dos mineiros de carvão* (*PMC*) *simples* com acúmulo de macrófagos com pouca ou nenhuma disfunção pulmonar; *PMC complicada*; ou *fibrose maciça progressiva (FMP)* caracterizada por fibrose extensa e comprometimento da função pulmonar (Tabela 12-4). Embora os dados estatísticos variem, menos de 10% dos casos de PMC simples progridem para FMP. É interessante notar que FMP é um nome genérico que se aplica à reação fibrosante pulmonar, a qual pode ser a complicação de qualquer pneumoconiose discutida aqui.

Embora as partículas de carvão sejam compostas principalmente por carbono, as partículas de poeira das minas de carvão apresentam uma variedade de traços de metais, minerais inorgânicos e sílica cristalina. A razão carbono:contaminantes químicos:minerais ("escala de carvão") apresenta valor crescente do carvão betuminoso ao antracita; em geral, a mineração de antracita tem sido associada a um risco maior de PMC.

MORFOLOGIA

A **antrocose pulmonar** induzida por carvão é a lesão pulmonar mais inócua em mineiros de carvão, comumente observada em todos os moradores de zonas urbanas e fumantes. O pigmento de carbono inalado é fagocitado por macrófagos intersticiais e alveolares que se acumulam no tecido conjuntivo ao longo do sistema linfático, incluindo os vasos linfáticos pleurais ou linfonodos.

A **PMC simples** é caracterizada por **máculas de carvão** e, às vezes, **nódulos de carvão maiores**. A mácula de carvão consiste em macrófagos preenchidos por poeira; ademais, o nódulo contém pequena quantidade de fibras colágenas arranjadas em uma rede delicada. Embora tais lesões estejam distribuídas por todo o pulmão, os lobos superiores e as regiões superiores dos lobos inferiores são mais densamente pigmentadas. O **enfisema centrolobular** pode ocorrer durante o curso da doença. O enfisema funcionalmente significativo é mais comum no Reino Unido e Europa, provavelmente devido aos "postos de carvão" que são maiores quando comparados aos dos Estados Unidos.

A **PMC complicada** ocorre em um ambiente de PMC simples através da coalescência de nódulos de carvão e geralmente requer muitos anos para desenvolver-se. Geralmente, é caracterizada por múltiplas cicatrizes intensamente pigmentadas maiores que 2 cm, algumas vezes alcançando até 10 cm de diâmetro. Microscopicamente, as lesões observadas consistem em colágeno denso e pigmento (Fig. 12-18).

Características Clínicas

Normalmente, a PMC é uma doença benigna que produz pouca diminuição da função pulmonar. Nos pacientes com FMP há aumento da disfunção pulmonar, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*. A progressão da PMC para FMP tem sido associada a uma variedade de condições, incluindo o nível de exposição à poeira de carvão e a carga total de poeira. Infelizmente, a FMP apresenta tendência em progredir mesmo na ausência de exposição posterior. A frequência de carcinomas pulmonares em mineiros de carvão não é superior, uma vez considerado o risco relacionado com o tabagisto; tal fato permite a distinção entre a PMC da exposição a asbesto e sílica (discutidos adiante).



Figura 12-18 Fibrose maciça progressiva em trabalhador de carvão. Grande quantidade de pigmento negro está associado à fibrose.
(De Klatt EC: Robbins and Cotran atlas of pathology, ed 2, Elsevier, p. 121.)

Silicose

A silicose *é atualmente a doença ocupacional crônica mais prevalente no mundo.* É causada pela inalação de sílica cristalina em ambientes ocupacionais. Os trabalhadores de diversas ocupações, especialmente aqueles envolvidos no jateamento e mineração de rochas, apresentam maior risco. A sílica ocorre nas formas cristalina e amorfa, porém as formas cristalinas (incluindo quartzo, cristobalita e tridimita) são as mais tóxicas e fibrogênicas. O quartzo é a forma mais comumente implicada na silicose. Após a inalação, as partículas interagem com as células epiteliais e macrófagos. *As partículas de sílica inaladas causam a ativação e liberação de mediadores dos macrófagos pulmonares*, incluindo IL-1, TNF, fibronectina, mediadores lipídicos, radicais livres derivados do oxigênio e citocinas fibrogênicas. Atualmente, existe considerável evidência da participação do TNF, uma vez que anticorpos monoclonais anti-TNF podem bloquear a fibrose pulmonar em camundongos submetidos à administração de sílica intratraqueal. *O quartzo apresenta efeito fibrogênico reduzido quando misturado a outros minerais*. Esse fenômeno apresenta importância clínica prática, uma vez que o quartzo raramente é encontrado na forma pura no local de trabalho. Portanto, os mineradores de minério de ferro (hematita) podem conter mais quartzo pulmonar em relação aos expostos ao quartzo e ainda apresentar doença pulmonar discreta, uma vez que a hematita apresenta efeito protetor.



Figura 12-19 Silicose avançada observada na superfície de corte pulmonar. A cicatrização contraiu o lobo superior em uma massa pequena e escura (*seta*). Note o espessamento pleural marcado.
(Cortesia do Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

MORFOLOGIA

Macroscopicamente, os **nódulos silicóticos** são caracterizados em seus estágios iniciais por nódulos pequenos, dificilmente palpáveis, redondos, pálidos a enegrecidos (associados à poeira de carvão) nas zonas superiores dos pulmões (Fig. 12-19). Microscopicamente, os nódulos silicóticos demonstram **fibras colágenas hialinizadas em arranjo concêntrico** ao redor de um centro amorfo. A aparência em espiral das fibras colágenas é característica na silicose (Fig. 12-20). O exame dos nódulos sob **luz polarizada revela partículas de sílica discretamente birrefringentes**, principalmente no centro dos nódulos. Os nódulos individuais podem progredir e coalescer em cicatrizes colagenosas duras e eventual FMP. O parênquima pulmonar adjacente pode estar comprimido, hiperexpandido ou com aspecto de favo de mel. Lesões fibróticas podem ocorrer também nos linfonodos hilares e pleura. Algumas vezes, lâminas delgadas de calcificação podem ocorrer nos linfonodos; tais lâminas apresentam um padrão em “casca de ovo” (p. ex., cálcio circundando uma zona com ausência de calcificação) ao exame radiográfico.

Características Clínicas

A silicose é comumente detectada em radiografias torácicas de rotina obtidas de trabalhadores assintomáticos. As radiografias normalmente demonstram nodularidade fina nas zonas superiores dos pulmões; entretanto, a função pulmonar está normal ou apenas moderadamente afetada. A maioria dos pacientes não desenvolve falta de ar até os estágios avançados da doença, na qual há FMP. Nesse estágio, a doença pode ser progressiva mesmo que o paciente não esteja mais exposto. Muitos pacientes com FMP desenvolvem hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* em consequência da vasoconstrição induzida por hipóxia e destruição do parêquima. Apesar de apresentar curso lento, a doença afeta severamente a função pulmonar e limita a atividade. *A silicose está associada a maior suscetibilidade à tuberculose.* Acredita-se que a silicose resulte em depressão da imunidade celular mediada por células; a sílica cristalina pode inibir a habilidade dos macrófagos pulmonares em matar as micobactérias fagocitadas. Frequentemente, os nódulos da silicotuberculose apresentam zona central de caseificação. A relação entre a sílica e o *câncer pulmonar* tem sido uma questão controversa. Em 1997, e com base em diversos estudos epidemiológicos, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer concluiu que a *sílica cristalina* de origem ocupacional é carcinogênica para seres humanos. Entretanto, o tema continua controverso.

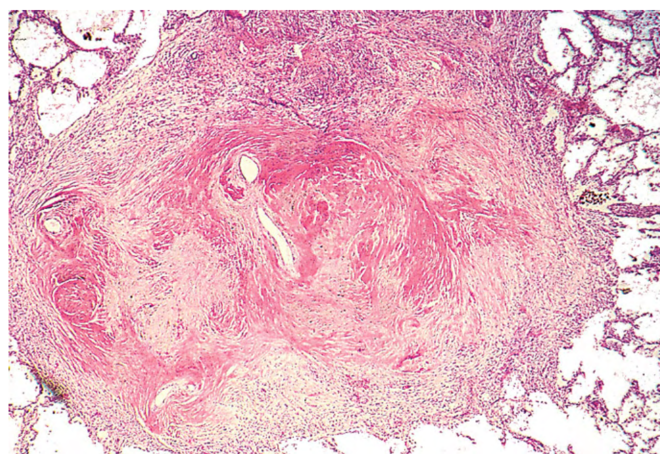


Figura 12-20 Diversos nódulos coalescentes silicóticos e colagenosos.
(Cortesia do Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Asbestose e Doenças Relacionadas ao Asbesto

Os asbestos são uma família de silicatos cristalinos hidratados com geometria fibrosa. Com base em estudos epidemiológicos, a exposição ocupacional aos asbestos está relacionada a (1) fibrose intersticial parenquimatosa (*asbestose*); (2) placas fibróticas localizadas ou, raramente, fibrose difusa pleural; (3) efusão pleural; (4) carcinomas pulmonares; (5) mesoteliomas malignos peritoneal e pleural; e (6) carcinoma laríngeo. A incidência aumentada de câncer relacionado com o abesto em membros de família de trabalhadores alertou o público geral ao potenciais riscos dos asbestos no ambiente.

PATOGENIA

A concentração, o tamanho, a forma e a solubilidade das diferentes formas de asbesto determinam se o material inalado causará doença. Há duas diferentes formas de asbesto: **serpiginosa** (as fibras são espiraladas e flexíveis) e **anfibólica** (fibras retas, rígidas e frágeis). Diversos subtipos de fibras espiraladas e retas de asbesto são conhecidas. As fibras serpiginosas de **crisotila** são responsáveis pela maioria dos asbestos utilizados nas indústrias. As fibras anfibólicas, embora menos prevalentes, são mais patogênicas que as de crisotila; apesar disso, ambos os tipos podem causar asbestose, câncer pulmonar e mesotelioma. A maior patogenicidade das fibras anfibólicas retas e rígidas está aparentemente relacionada com sua estrutura. As crisotilas serpiginosas mais flexíveis e espiraladas tendem a ficar retidas nas passagens aéreas superiores e ser removidas pelo sistema mucociliar. Aquelas retidas nos pulmões são gradualmente lixiviadas dos tecidos, pois são mais solúveis em relação às anfibólicas. Em contrapartida, as fibras anfibólicas retas e rígidas alinham-se ao fluxo de ar e, portanto, são levadas às porções mais profundas do pulmão, onde penetram as células epiteliais e alcançam o interstício. Apesar dessas diferenças, ambas as formas de asbesto são fibrogênicas, e a exposição aumentada a ambas está associada à maior incidência de doenças relacionadas com os asbestos. A asbestose, semelhantemente à pneumoconiose, causa fibrose por um processo envolvendo a interação das partículas com os macrófagos pulmonares.

Além das reações celulares e fibróticas pulmonares, os asbestos provavelmente funcionam também como iniciadores e promotores tumorais. Alguns dos efeitos oncogênicos dos asbestos no mesotélio são mediados por radicais livres reativos gerados pelas fibras de asbesto que se localizam preferencialmente nas porções distais do pulmão próximo à pleura. Entretanto, substâncias químicas potencialmente tóxicas adsorvidas às fibras de asbesto indubitavelmente contribuem para a sua patogenicidade. Por exemplo, **a adsorção de carcinógenos da fumaça de tabaco às fibras de asbesto pode também ser importante pela impressionante sinergia entre o tabagismo e o desenvolvimento de carcinoma pulmonar em pessoas que trabalham com asbesto**.

MORFOLOGIA

A **asbestose** é marcada por fibrose pulmonar intersticial difusa. As alterações são indistintas da PIU, exceto pela presença dos **corpos de asbesto**, que são observados como bastonetes marrom-dourados, fusiformes ou frisados com um centro translúcido. Os corpos consistem em fibras de asbesto com material proteináceo contendo ferro (Fig. 12-21). Aparentemente, os corpos de asbesto são formados durante a tentativa de fagocitose por parte dos macrófagos; o ferro é derivado da ferritina fagocitária. Os corpos de asbesto podem, às vezes, ser encontrados em pulmões de pessoas normais, entretanto, em baixas concentrações e na ausência de fibrose intersticial.

Ao contrário da PMC e da silicose, a asbestose começa nos lobos inferiores e em região subpleural; porém, os lobos pulmonares médios e superiores são acometidos à medida que a fibrose progride. A contração do tecido fibroso distorce a arquitetura normal, criando espaços aéreos aumentados circundados por paredes fibrosas espessas, conferindo o aspecto de favo de mel. Simultaneamente, há o desenvolvimento de fibrose na pleura visceral, causando adesões entre os pulmões e a parede torácica. A cicatrização pode aprisionar e estreitar as artérias e arteríolas pulmonares, causando hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.

As **placas pleurais**, placas de colágeno denso que comumente contêm cálcio, constituem as manifestações mais comuns da exposição ao asbesto (Fig. 12-22). Normalmente, desenvolvem-se nos apectos anterior e posterolateral da **pleura parietal** e sob os domos do diafragma. As placas não apresentam corpos de asbesto e raramente ocorrem em pessoas sem histórico ou evidência de exposição ao asbesto. Infrequentemente, a exposição ao asbesto induz efusão pleural e fibrose pleural difusa.

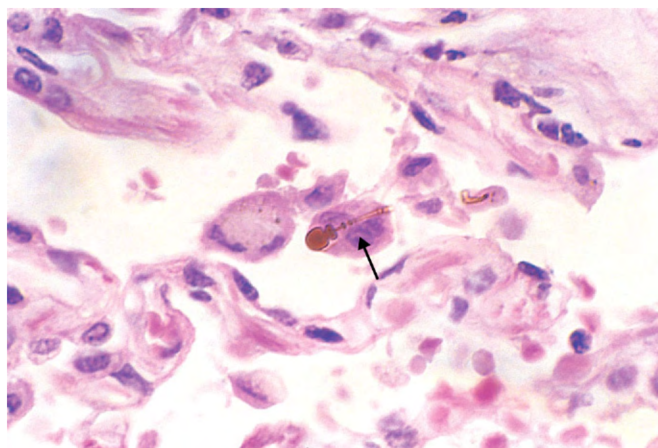


Figura 12-21 Detalhe do corpo de asbesto demonstrando o aspecto em contas típico e extremidades globosas (*seta*).

Características Clínicas

Os achados clínicos na abestose são indistintos daqueles relacionados a outras doenças pulmonares intersticiais crônicas. Tipicamente, dispneia progressiva aparece 10-20 anos pós-exposição. Usualmente, a dispneia é acompanhada por tosse associada à produção de esputo. A doença pode permanecer estática ou progredir para insuficiência cardíaca congestiva, *cor pulmonale* e óbito. Usualmente, as placas pleurais são assintomáticas e detectadas nas radiografias como densidades circunscritas. *O carcinoma pulmonar e o mesotelioma maligno desenvolvem-se em trabalhadores expostos ao asbesto*. O risco de carcinoma pulmonar é cinco vezes maior para os trabalhadores de asbesto; o risco relativo de mesotelioma, normalmente um

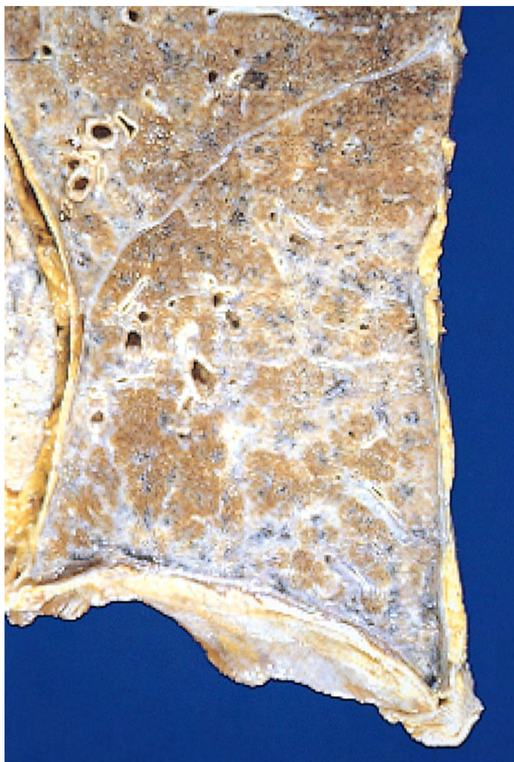


Figura 12-22 Asbestose. A superfície pulmonar lateral e diafragmática está revestida por pleura visceral espessa. Notar também a fibrose intersticial severa acometendo o lobo pulmonar inferior de forma difusa.

tumor muito raro (2-17 casos/um milhão de pessoas) é mil vezes maior. O tabagismo concomitante aumenta o risco de carcinoma pulmonar, porém não de mesotelioma. O câncer pleural ou pulmonar associado à exposição ao asbesto apresenta prognóstico ruim.

RESUMO

Pneumoconiose

- As pneumoconioses englobam um grupo de doenças pulmonares fibrosantes crônicas resultantes da exposição a partículas orgânicas e inorgânicas, mais comumente poeira mineral.
- Os macrófagos alveolares têm um papel central na patogenia da lesão pulmonar, promovendo inflamação e produzindo espécies reativas de oxigênio e citocinas fibrogênicas.
- A doença induzida por poeira de carvão apresenta variação desde *antracose assintomática*, *pneumoconiose simples dos mineiros de carvão* (máculas ou nódulos de carvão e enfisema centrolobular) até fibrose maciça progressiva (FMP) caracterizada por disfunção pulmonar progressiva, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*.
- A silicose é a pneumoconiose mais comum, e a sílica cristalina (p. ex., quartzo) é o agente usual.
- As manifestações da silicose podem variar de nódulos silicóticos assintomáticos até FMP; os pacientes com silicose também apresentam suscetibilidade aumentada à tuberculose. A relação entre a exposição à sílica e o câncer pulmonar subsequente é controversa.
- As fibras de asbesto são de dois tipos: as *anfibólicas rígidas* são mais fibrogênicas e carcinogênicas que as *crisotilas* serpiginosas.
- A exposição ao asbesto está ligada a seis processos patológicos: 1) fibrose intersticial parênquica motora (asbestose); 2) placas fibrosas localizadas ou, raramente, fibrose pleural difusa; 3) efusão pleural; 4) câncer pulmonar; 5) mesoteliomas malignos pleural e peritoneal; 6) câncer laríngeo.
- O fumo do tabaco aumenta o risco de câncer pulmonar em pessoas expostas ao asbesto; além disso, membros da família de trabalhadores expostos ao asbesto apresentam risco aumentado para o câncer.

Doenças Pulmonares Induzidas por Drogas e Radiação

As drogas podem causar uma variedade de alterações agudas e crônicas na estrutura e função respiratória. Por exemplo, a *bleomicina*, um agente antineoplásico, causa pneumonite e fibrose intersticial como resultado da toxicidade direta da droga e estímulo do influxo de células inflamatórias nos alvéolos. Similarmente, a *amiodarona*, um agente antiarrítmico, também está associada ao risco de pneumonite e fibrose. A *pneumonite por radiação* é uma complicação bem conhecida da irradiação terapêutica de tumores torácicos e pulmonares. A *pneumonite aguda por radiação* ocorre tipicamente 1-6 meses pós-terapia em 20% dos pacientes; clinicamente, manifesta-se por febre, dispneia não proporcional ao volume de pulmão irradiado, efusão pleural e infiltrados pulmonares que correspondem à área de radiação. Os sinais e sintomas podem resolver-se com corticoterapia ou progredir para a pneumonite crônica por radiação associada à fibrose pulmonar.

Doenças Granulomatosas

Sarcoidose

Embora a sarcoidose seja considerada aqui como um exemplo de doença pulmonar restritiva, é importante notar que é uma *doença multissistêmica de etiologia desconhecida caracterizada por granulomas não caseosos presentes em diversos órgãos e tecidos*. Outras doenças, incluindo as infecções fúngicas ou micobacterianas e a beriliose, podem também produzir granulomas não caseosos; portanto, *a sarcoidose é um diagnóstico de exclusão*. Embora o envolvimento multissistêmico da sarcoidose possa manifestar-se em muitos contextos clínicos, a linfadenopatia hilar bilateral ou o envolvimento pulmonar (ou ambos), visíveis nas radiografias torácicas, são as principais manifestações na maioria dos casos. O envolvimento dos olhos e pele ocorre em até 25% dos casos, podendo ser as únicas características apresentadas na doença.

Epidemiologia

A sarcoidose apresenta ocorrência mundial acometendo ambos os sexos de todas as raças e idades. Entretanto, há algumas tendências epidemiológicas interessantes, incluindo:

- Considerável predileção por adultos jovens, abaixo dos 40 anos de idade.
- Alta incidência em populações dinamarquesas, suecas e afro-americanas dos Estados Unidos (nas quais a frequência é 10 vezes superior à dos brancos).

- A sarcoidose é uma das poucas doenças pulmonares que apresenta alta prevalência entre os não fumantes.

ETIOLOGIA E PATOGENIA

Embora a etiologia da sarcoidose permaneça desconhecida, evidências sugerem que a doença seja oriunda da regulação imune desordenada em pessoas geneticamente predispostas e expostas a certos agentes ambientais. O papel de cada uma dessas influências contributórias está resumido na discussão a seguir.

Diversas **anormalidades imunológicas** na sarcoidose sugerem que há o desenvolvimento de resposta mediada por células dirigida contra um antígeno não identificado. O processo é realizado por linfócitos T CD4 + . Tais anormalidades incluem:

- Acúmulo de linfócitos T CD4+ T_H1 intra-alveolares e intersticiais
- Expansão oligoclonal de subtipos de linfócitos T como determinado pela análise de rearranjos de receptores de linfócitos T
- Aumento das citocinas derivadas de linfócitos T_H1, como IL-2 e IFN-γ, resultando em expansão de linfócitos T e na ativação de macrófagos, respectivamente
- Aumento de diversas citocinas no ambiente local (IL-8, TNF, proteína inflamatória macrofágica Iα), que favorecem o recrutamento adicional de linfócitos T e monócitos, contribuindo para a formação de granulomas
- Anergia aos testes cutâneos antigênicos comuns, como *Candida* ou PPD (derivado proteico purificado), resultantes do recrutamento pulmonar de linfócitos T CD4+ e consequente depleção periférica
- Hipergamaglobulinemia policlonal, outra manifestação da desregulação dos linfócitos T_H
- Sugere-se participação de fatores genéticos com base no agrupamento racial e familial dos casos e associação com certos genótipos relacionados aos antígenos leucocitários humanos (HLA) (p. ex., HLA-A1 da classe 1 e HLA-B8)

A sarcoidose recorre nos pulmões normais de 75% dos pacientes, após o transplante pulmonar. Finalmente, propõe-se que diversos "antígenos" putativos possam ser agentes incitantes da sarcoidose (p. ex., vírus, micobactérias, *Borrelia*, pólen), porém **não há evidência inequívoca sugerindo uma etiologia infecciosa para a sarcoidose.**

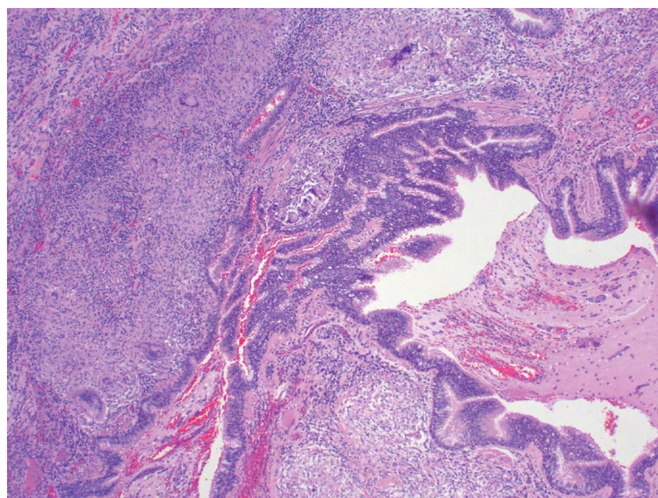


Figura 12-23 Sarcoide. Granulomas não caseosos peribrônquicos com muitas células gigantes são característicos.

MORFOLOGIA

A característica histopatológica diagnóstica da sarcoidose é o **granuloma epitelioide não caseoso**, independentemente do órgão envolvido (Fig. 12-23). O granuloma epitelioide não caseoso é uma coleção de células epitelioides margeadas por uma zona externa composta principalmente por linfócitos T CD4 + . As células epitelioides são derivadas de macrófagos e caracterizadas por citoplasma eosinofílico abundante e núcleo vesiculoso. Não é incomum observar células gigantes multinucleadas formadas pela fusão de macrófagos. Uma camada fina de fibroblastos laminados está presente na periferia do granuloma; com o progredir do processo inflamatório, os fibroblastos proliferam e produzem colágeno que substitui o granuloma por uma cicatriz hialinizada. Às vezes, duas outras características microscópicas são observadas nos granulomas: (1) **corpúsculos de Schaumann**, concreções laminadas compostas por cálcio e proteínas; e (2) **corpúsculos asteroides**, inclusões estreladas fagocitadas por células gigantes. A presença de tais estruturas não é necessária para o diagnóstico da sarcoidose — podem ocorrer também nos granulomas de outras origens. Raramente, focos centrais de necrose podem estar presentes nos granulomas sarcoides, sugerindo um processo infeccioso. A necrose de caseificação típica da tuberculose está ausente.

Os **pulmões** estão envolvidos em algum estágio da doença em 90% dos pacientes. Predominantemente, os granulomas envolvem mais o interstício do que os espaços alveolares, com tendência a localizar-se no tecido conjuntivo ao redor dos bronquíolos, veias pulmonares e pleura (dsitribuição "linfangítica"). O fluido de lavagem bronquiolar contém linfócitos T CD4+ abundantes. Em 5-15% dos pacientes, os granulomas eventualmente são substituídos por **fibrose intersticial difusa**, resultando no pumão em favo de mel.

Os **linfonodos hilares e paratraqueais** estão aumentados em 75-90% dos pacientes; um terço apresenta linfadenopatia periférica. Geralmente, os linfonodos são indolores e com textura firme e elástica. Diferentemente da tuberculose, os linfonodos na sarcoidose não estão aderidos e não ulceram.

As **lesões cutâneas** são encontradas em aproximadamente 25% dos pacientes. O **eritema nodoso**, a característica-chave da sarcoidose aguda, consiste em nódulos vermelhos, elevados e macios localizados no aspecto anterior das pernas. Os granulomas sarcoidais são incomuns nessas lesões. Ao contrário, nódulos subcutâneos distintos e indolores podem também ocorrer na sarcoidose, sendo compostos por granulomas não caseosos abundantes.

O envolvimento dos olhos e glândulas lacrimais ocorre em um quinto à metade dos pacientes. Os sinais oculares são irite e iridociclite unilaterais ou bilaterais. Em consequência, podem ocorrer opacidade corneana, glaucoma e, menos comumente, perda total da visão. O trato posterior uveal também é afetado, resultando em **coroidite, retinite** e **envolvimento do nervo óptico**. Frequentemente, as lesões oculares são acompanhadas por inflamação das glândulas lacrimais, com supressão do lacrimejamento (**síndrome seca**). **Parotidite unilateral ou bilateral com aumento**

doloroso das glândulas parótidas ocorre em menos de 10% dos pacientes com sarcoidose; alguns desenvolvem xerostomia (boca seca). O envolvimento uveoparotídeo combinado é designado **síndrome de Milkulicz.**

Macroscopicamente, o **baço** pode parecer não acometido, porém em três quartos dos casos contém granulomas. Em aproximadamente 10% dos casos há esplenomegalia. O **fígado** demonstra lesões granulomatosas microscópicas, comumente nas tríades portais; entretanto, apenas um terço dos pacientes demonstra hepatomegalia ou função hepática anormal. O envolvimento da **medula óssea** pelo sarcoide é relatado em até 40% dos pacientes, embora raramente cause manifestações severas. Outros achados incluem hipercalcemia e hipercalciúria. Tais alterações não estão relacionadas com a destruição óssea, mas ao aumento na absorção de cálcio secundária à produção de vitamina D ativa pelos fagócitos do sistema mononuclear nos granulomas.

Características Clínicas

A doença é assintomática em muitas pessoas, sendo descoberta somente em exames radiográficos de rotina; radiologicamente manifesta-se como adenopatia hilar bilateral ou como achado incidental à necropsia. Em contrapartida, pode ser evidenciada como linfadenopatia periférica, lesões cutâneas, envolvimento ocular, esplenomegalia ou hepatomegalia. Em até dois terços dos casos sintomáticos, há o aparecimento gradual dos sinais respiratórios (brevidade da respiração, tosse seca ou desconforto subesternal vago) ou sinais e sintomas constitucionais (febre, fadiga, perda de peso, anorexia e sudorese noturna). Normalmente, recorre-se à biópsia pulmonar ou linfonodal devido às características clínicas não diagnósticas e variáveis. *A presença de granulomas não caseosos é sugestiva de sarcoidose, porém outras causas identificáveis de inflamação granulomatosa devem ser excluídas.*

A sarcoidose apresenta curso imprevisível caracterizado por cronicidade progressiva ou períodos de atividade intercalados a períodos de remissão. As remissões podem ser espontâneas ou iniciadas por terapia esteroide, sendo comumente permanente. De forma geral, 65-70% dos pacientes recuperam-se sem manifestações mínimas ou residuais. Os outros 20% deselvolvem disfunção pulmonar permanente ou prejuízo da visão. Os 10-15% remanescentes sucumbem à fibrose pulmonar progressiva e *cor pulmonale*.

RESUMO

Sarcoidose

- A sarcoidose é uma doença multissistêmica de etiologia desconhecida; a característica histopatológica diagnóstica é a presença de granulomas não caseosos em diversos tecidos.
- As anormalidades imunológicas incluem altos níveis de linfócitos T CD4+ no pulmão que secretam citocinas locais relacionadas com a resposta T_H1, como IFN-γ e IL-2.
- As manifestações clínicas incluem aumento dos linfonodos, envolvimento ocular (síndrome seca [olhos secos], irite ou iridociclite), lesões cutâneas (eritema nodoso, nódulos subcutâneos indolores) e envolvimento visceral (fígado, pele e medula óssea). O envolvimento pulmonar ocorre em 90% dos casos com a formação de granulomas e fibrose intersticial.

Pneumonite por Hipersensibilidade

A pneumonite por hipersensibilidade é uma doença inflamatória pulmonar imunologicamente mediada que afeta primariamente os alvéolos e é denominada *alveolite alérgica*. Comumente, é uma doença ocupacional caracterizada por aumento na sensibilidade a antígenos inalados, como os presentes no feno mofado (Tabela 12-5). Ao contrário da asma brônquica, na qual *o brônquio é o foco da lesão imunomediada, o dano na pneumonite por hipersensibilidade ocorre em nível alveolar*. Portanto, manifesta-se predominantemente por doença restritiva pulmonar com diminuição na capacidade de difusão, complacência pulmonar e volume pulmonar total. As exposições ocupacionais são diversas, porém as síndromes compartilham achados clínicos e patológicos comuns; provavelmente apresentam uma base fisiopatológica comum.

Diversas evidências sugerem que a pneumonite por hipersensibildade é uma doença imunologicamente mediada:

- Amostras de lavados broncoalveolares demonstram consistentemente um aumento no número de linfócitos T CD4+ e CD8 + .

Tabela 12-5 Causas Específicas de Pneumonite por Hipersensibilidade

Síndrome	Exposição	Antígenos
Antígenos Fúngicos e Bacterianos		
Pulmão de fazendeiro	Feno mofado	*Micropolyspora faeni*
Bagaçose	Cana-de-açúcar mofada e pressionada (bagaço)	Actinomicetos termofílicos
Doença da casca do bordo	Casca de bordo mofada	*Cryptostroma corticale*
Pulmão de umidificador	Unidificador de vapor frio	Actinomicetos termofílicos, *Aureobasidium pullulans*
Pulmão dos trabalhadores de malte	Cevada mofada	*Aspergillus clavatus*
Pulmão do lavador de queijos	Queijo mofado	*Penicillium casei*
Produtos de Insetos		
Pulmão dos trabalhadores de moinho	Grãos contaminados com poeira	*Sitophilus granarius* (trigo-gorgulho)
Produtos Animais		
Pulmão dos tratadores de pombos	Fezes de pombos	Proteínas séricas dos excrementos dos pombos
Químicos		
Pulmão dos trabalhadores químicos	Indústria química	Anidrido trimetílico, isocianatos

- A maioria dos pacientes com pneumonite por hipersensibilidade apresenta anticorpos séricos precipitantes específicos; imunoglobulinas e complemento têm sido demonstrados por imunofluorescência no interior da parede dos vasos, indicando reação de hipersensibilidade do tipo III. A presença de granulomas não caseosos em dois terços dos pacientes com a desordem sugere também participação da hipersensibilidade do tipo IV.

Em resumo, a pneumonite por hipersensibilidade é uma resposta imunologicamente mediada a um antígeno que envolve reações de hipersensibildiade do tipo retardado e por imunocomplexos.

MORFOLOGIA

As características histopatológicas em ambas as formas da pneumonite por hipersensibildiade, aguda e crônica, incluem infiltrados de células mononucleares no interstício pulmonar e, mais acentuadamente, na região peribronquiolar. Há o predomínio de linfócitos, porém plasmócitos e células epitelioides também estão presentes. Nas formas agudas da doença, quantidade variável de neutrófilos pode ser observada. **Granulomas não caseosos intersticiais** estão presentes em mais de dois terços dos casos, usualmente em localização peribronquiolar (Fig. 12-24). Nos casos crônicos avançados, ocorre fibrose intersticial difusa.

Caraterísticas Clínicas

A pneumonite por hipersensibilidade pode manifestar-se como *reação aguda*, incluindo febre, tosse e dispneia, com os sinais e sintomas constitucionais surgindo 4-8 horas pós-exposição ou, ainda, como *doença crônica* caracterizada por início insidioso de tosse, dispneia, indisposição e perda de peso. A forma aguda da doença apresenta diagnóstico óbvio devido à relação temporal entre o início dos sintomas e a exposição ao agente incitante. *A não exposição ao antígeno após os ataques agudos da doença* resolve os sintomas pulmonares em dias. A falha em remover o agente incitante do ambiente eventualmente resulta em doença pulmonar insterticial crônica irreversível.

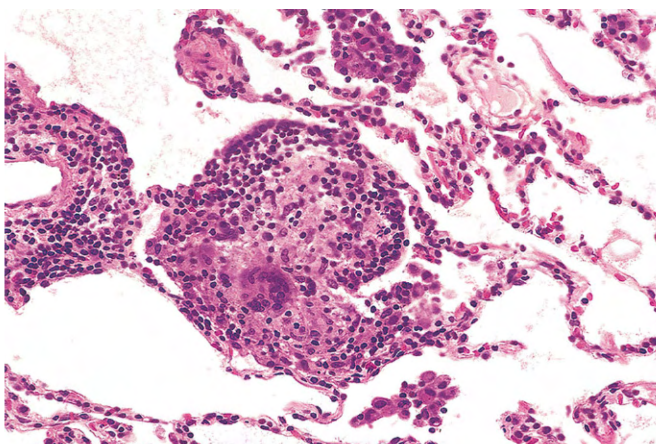


Figura 12-24 Pneumonite por hipersensibilidade, aparência histológica. Granulomas intersticiais "frouxos" e inflamação crônica são característicos.

Eosinofilia Pulmonar

Inúmeras entidades clínicas e patológicas são caracterizadas por infiltração e ativação de eosinófilos induzidas por níveis elevados de IL-5 alveolar. Geralmente, essas doenças apresentam origem imunológica, porém a etiologia não é conhecida. A eosinofilia pulmonar é dividida nas seguintes categorias:

- *Pneumonia eosinofílica aguda com falência respiratória* caracterizada por início rápido de febre, dispneia, hipóxia e infiltrado pulmonar difuso nas radiografias torácicas. O fluido de lavagem broncoalveolar tipicamente contém mais de 25% de eosinófilos. Há resposta imediata à corticoterapia.
- *Eosinofilia pulmonar simples* (síndrome de Loeffler), caracterizada por lesões pulmonares transitórias, eosinofilia sanguínea e curso clínico benigno. Os septos alveolares estão espessados por um infiltrado composto por eosinófilos e células gigantes ocasionais.
- *Eosinofilia tropical*, causada por infecção com microfilárias e parasitas helmintos.
- *Eosinofilia secundária*, vista, por exemplo, em associação com asma, alergia a medicamentos e certas formas de vasculite.
- *Pneumonia eosinofílica crônica idiopática* caracterizada por agregados de linfócitos e eosinófilos nas paredes septais e espaços alveolares, tipicamente na periferia dos campos pulmonares, acompanhada por febre alta, sudorese noturna e dispneia. Essa doença é um diagnóstico de exclusão, uma vez que outras causas de eosinofilia pulmonar tenham sido excluídas.

Doenças Intersticiais Relacionadas com o Tabagismo

O papel do tabagismo na doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema e bronquite crônica) foi discutido. O tabagismo está também associado a doenças pulmonares intersticiais e restritivas. A *pneumonia intersticial descamativa* (PID) e a *bronquiolite respiratória* constituem os dois exemplos de doença pulmonar intersticial associada ao tabagismo. A característica histológica mais importante na PID é o acúmulo de grande número de macrófagos com citoplasma abundante contendo pigmento marrom granular (*macrófagos dos fumantes*) nos espaços aéreos (Fig. 12-25). O septo alveolar está espessado por um infiltrado inflamatório esparso (usualmente linfócitos); quando presente, a fibrose intersticial é discreta. Usualmente, as anormalidades nas funções pulmonares encontradas são restrição discreta, e os pacientes com PID tipicamente apresentam bom prognóstico e resposta excelente à terapia com esteroides e cessação dos hábitos tabagistas. A bronquiolite respiratória é uma lesão histológica comumente encontrada em fumantes e caracterizada pela presença de macrófagos intraluminais pigmentados similares àqueles encontrados na PID, porém em distribuição "bronquiolocêntrica" (bronquíolos respiratórios de primeira e segunda ordens). Fibrose peribronquiolar também é vista. Similarmente à PID, os pacientes acometidos apresentam início gradual de dispneia e tosse seca; os sintomas desaparecem com a cessação dos hábitos tabágicos.

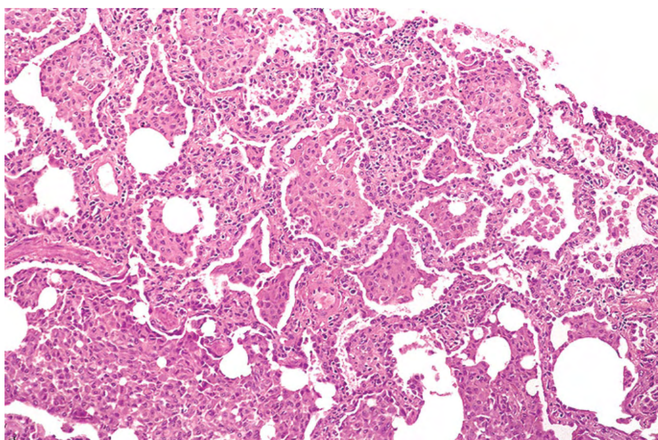


Figura 12-25 Pneumonia intersticial descamativa. Há acúmulo de grande número de macrófagos no interior dos espaços alveolares com discreto espessamento fibroso das paredes alveolares.

DOENÇAS PULMONARES DE ORIGEM VASCULAR

Embolismo Pulmonar, Hemorragia e Infarto

Os coágulos sanguíneos que ocluem as grandes artérias pulmonares têm quase sempre origem embólica. Mais de 95% de todos os êmbolos pulmonares surgem de trombos no interior das grandes e profundas veias das porções inferiores das pernas, comumente a veia poplítea e as veias acima dela. O tromboembolismo causa aproximadamente 50.000 óbitos nos Estados Unidos. O tromboembolismo não fatal pode complicar a evolução de outras doenças. A verdadeira incidência de embolismo pulmonar não fatal não é conhecida. Indubitavelmente, alguns casos de embolismo ocorrem em pacientes ambulatoriais nos quais os êmbolos são pequenos e clinicamente silenciosos. O diagnóstico *ante mortem* é realizado em não mais de um terço dos pacientes hospitalizados. Os dados de necropsia relatando a incidência de embolismo pulmonar variam amplamente, desde 1% da população hospitalizada geral até 30% em pessoas que vão a óbito após queimaduras, traumas e fraturas.

Os fatores predisponentes à trombose venosa nas pernas são discutidos no Capítulo 3, porém os fatores de risco a seguir são sumamente importantes: (1) repouso prolongado (particularmente com imobilização das pernas); (2) cirurgia, em especial cirurgia ortopédica do joelho e quadril; (3) trauma severo (incluindo queimaduras ou fraturas múltiplas); (4) insuficiência cardíaca congestiva; (5) nas mulheres, período periparto ou de contracepção oral utilizando pílulas anticoncepcionais com altas concentrações de estrógenos; (6) câncer disseminado; e (7) desordens primárias de hipercoagulação (p. ex., fator V de Leiden) (Capítulo 3).

As consequências fisiopatológicas do tromboembolismo pulmonar dependem largamente do tamanho do êmbolo, que, por sua vez, dita o tamanho da artéria pulmonar ocluída e o *status* cardiopulmonar do paciente. Existem duas consequências importantes da oclusão arterial embólica pulmonar: (1) aumento na pressão arterial pulmonar secundária ao bloqueio do fluxo e possivelmente vasoespasmo causado por mecanismos neurogênicos e/ou liberação de mediadores (p. ex., tromboxano A_2, serotonina); e (2) isquemia do parênquima pulmonar a jusante. Portanto, a oclusão de um *grande vaso* resulta no aumento súbito da pressão arterial pulmonar, diminuição do fluxo de saída cardíaco, insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale* agudo) ou óbito. Comumente, desenvolve-se também hipoxemia como resultado de mecanismos múltiplos:

- *Perfusão de zonas pulmonares atelectásicas.* O colapso alveolar ocorre em áreas isquêmicas devido à redução na produção de surfactante e redução dos movimentos respiratórios por causa da dor associada ao embolismo; ademais, parte do fluxo sanguíneo pulmonar é redirecionada através de áreas pulmonares que normalmente estão hipoventiladas.
- Diminuição do débito cardíaco causa *ampliação da diferença na saturação de oxigênio arteriovenoso.*
- *Desvio sanguíneo da direita para a esquerda* através do forame oval do paciente, que está presente em 30% das pessoas normais.
- *Oclusão de vasos menores* tem menor impacto, e o evento pode até ser clinicamente silencioso.

Lembre-se de que o pulmão é oxigenado não somente pelas artérias pulmonares, porém também pelas artérias brônquicas e diretamente pelo ar alveolar. Portanto, a necrose isquêmica (infarto) é a exceção em vez da regra, ocorrendo em menos de 10% dos pacientes com tromboêmbolos. A necrose isquêmica ocorre se há comprometimento da função cardíaca e da circulação brônquica ou se a região pulmonar sob risco está hipoventilada como resultado de doença pulmonar subjacente.

MORFOLOGIA

As consequências morfológicas da embolia pulmonar dependem do tamanho da massa embólica e do estado circulatório geral. Os grandes êmbolos podem alojar-se na artéria pulmonar principal e suas tributárias ou na bifurcação como **êmbolo em sela** (Fig. 12-26). Nesses casos, hipóxia ou insuficiência cardíaca congestiva direita (*cor pulmonale* agudo) leva ao óbito súbito sem alterações morfológicas pulmonares. Os êmbolos menores alojam-se em artérias pulmonares pequenas e médias. A manutenção da vitalidade do parênquima pulmonar é mantida com a circulação adequada e o fluxo arterial brônquico; entretanto, a hemorragia alveolar pode ocorrer como resultado de dano isquêmico às células endoteliais.

O *status* cardiovascular comprometido devido à insuficiência cardíaca congestiva predispõe ao **infarto**. O risco de infarto é maior quanto mais periférica for a oclusão embólica. Os lobos inferiores estão acometidos em até três quartos de todos os infartos, sendo que mais da metade são múltiplos. Os infartos são caracteristicamente em cunha, com a base direcionada à superfície pleural e o ápice apontando para o hilo pulmonar. Os infartos pulmonares são tipicamente hemorrágicos e, nos estágios iniciais, apresentam-se como áreas vermelho-azuis elevadas (Fig. 12-27). A superfície pleural adjacente está frequentemente coberta por exsudato fibrinoso. O vaso ocluído normalemente encontra-se próximo ao ápice da área infartada. A hemólise dos eritrócitos inicia-se em 48 horas, inicialmente conferindo uma cor pálida ao infarto, que se torna vermelho-marrom à medida que é produzida hemossiderina. A substituição por tecido fibroso inicia-se nas margens como zonas periféricas branco-cinza, e eventualemente convertem o infarto em cicatriz. No exame histológico, a característica-chave que distingue os infartos recentes é a necrose de coagulação do parênquima pulmonar e hemorragia.

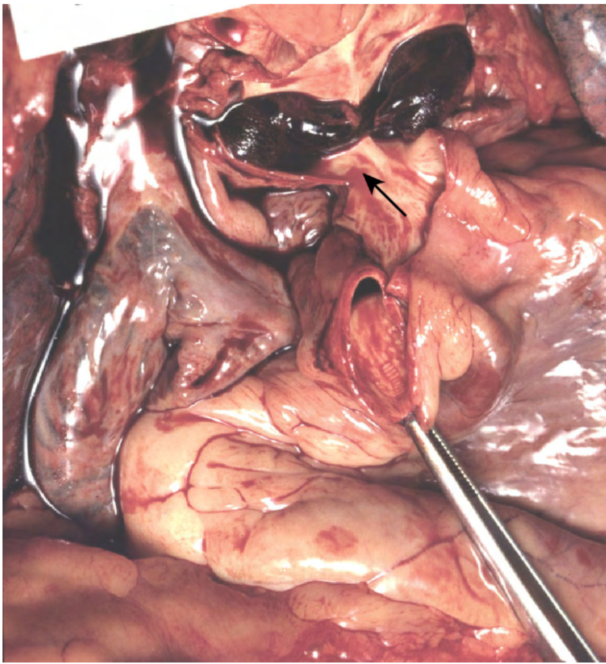


Figura 12-26 Grande êmbolo em sela oriundo da veia femoral alojado entre as artérias pulmonares direita e esquerda.
(Cortesia da Dr. Linda Margraf, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Características Clínicas

As consequências clínicas do tromboembolismo pulmonar estão sumarizadas a seguir:

- A maioria dos êmbolos pulmonares (60-80%) é clinicamente silenciosa, pois é pequena; a massa embólica é rapidamente removida pela atividade fibrinolítica, e a circulação brônquica sustenta a viabilidade do parênquima pulmonar acometido até a resolução.
- Em 5 % dos casos pode ocorrer óbito súbito, insuficiência cardíaca direita aguda (*cor pulmonale* agudo) ou colapso cardiovascular (choque) quando há obstrução de mais de 60% da vasculatura pulmonar total por um grande êmbolo ou múltiplos êmbolos pequenos e simultâneos. A embolia pulmonar maciça é uma das poucas causas de óbito instantâneo sem que o paciente experiencie dor torácica ou dispneia.
- A obstrução de ramos arteriais pulmonares relativamente pequenos a médios (10-15% dos casos) que se comportam como artérias terminais causa infarto pulmonar quando há algum elemento de insuficiência circulatória. Tipicamente, as pessoas com tais infartos apresentam dispneia.
- Em pequena parcela dos pacientes (menos de 3% dos casos), êmbolos múltiplos e recorrentes levam à hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca crônica (*cor pulmonale* crônica) e, com o tempo, esclerose vascular pulmonar com dispneia que piora progressivamente.

Comumente, há a resolução dos êmbolos após o evento inicial agudo. Os êmbolos contraem-se, e a atividade fibrinolítica endógena pode causar lise total do trombo. Entretanto, um êmbolo pequeno e inócuo pode prenunciar a presença de outro maior na presença de um fator predisponente subjacente; *os pacientes que experienciaram um episódio de embolia pulmonar têm 30% de chance de desenvolver um segundo.* A terapia profilática deve incluir anticoagulantes, internação precoce de pacientes no período pós-parto e pós-operatório, aplicação de meias elásticas, compressão intermitente da panturrilha e exercícios isoméricos para as pernas em pacientes acamados. Os pacientes com embolia pulmonar maciça são candidatos à terapia trombolítica.

As variantes não trombóticas de embolia pulmonar incluem formas potencialmente letais, porém incomuns, como embolia por ar, gordura e líquido amniótico (Capítulo 3). O abuso de drogas intravenosas frequentemente está associado à embolia pulmonar por corpos estranhos; a presença de trissilicato de magnésio (talco) na mistura intravenosa provoca resposta granulomatosa no interstício ou artérias pulmonares. O envolvimento do interstício pode induzir fibrose, enquanto o acometimento das artérias pode levar a hipertensão pulmonar. Os resíduos dos cristais de talco podem ser demonstrados no interior dos granulomas utilizando-se luz polarizada. A embolia por componentes da medula óssea (presença de elementos hematopoiéticos e gordurosos na circulação pulmonar) pode ocorrer após trauma maciço e em pacientes com infarto ósseo secundário à anemia falciforme.

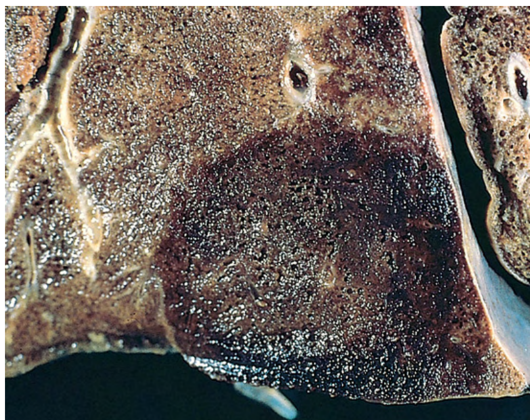


Figura 12-27 Pequeno infarto pulmonar hemorrágico e recente, grosseiramente em forma de cunha.

RESUMO

Embolia Pulmonar

- Quase todos os trombos arteriais pulmonares são embólicos em sua origem, usualmente surgindo das veias profundas das porções inferiores das pernas.
- Os fatores de risco incluem repouso prolongado, cirurgia das pernas, trauma severo, CHF, uso de contraceptivos orais (principalmente com altas concentrações de estrógenos), câncer disseminado e causas genéticas de hipercoagulabilidade.
- A grande maioria (60-80%) dos êmbolos é clinicamente silenciosa e uma minoria (5%) causa *cor pulmonale* agudo, choque ou óbito (tipicamente por grandes "êmbolos em sela") e o restante causa infarto pulmonar.
- O risco de recorrência é alto.

Hipertensão Pulmonar

Normalmente, a circulação pulmonar apresenta baixa resistência; as pressões sanguíneas pulmonares representam a oitava parte das pressões sistêmicas. Frequentemente, a hipertensão pulmonar (quando as pressões pulmonares médias alcançam um quarto ou mais dos níveis sistêmicos) é *secundária* à diminuição da área transversal do leito vascular pulmonar ou aumento do fluxo sanguíneo vascular pulmonar. As causas da hipertensão pulmonar secundária incluem:

- *Doença pulmonar intersticial ou obstrutiva crônica*, acompanhada pela destruição do parênquima pulmonar e consequente redução nos capilares alveolares com aumento da resistência arterial pulmonar e elevação secundária da pressão arterial.
- *Êmbolos pulmonares recorrentes.* A presença de tais êmbolos leva à redução da área transversa funcional do leito vascular, aumentando a resistência vascular.
- *Doença cardíaca antecedente*, como a *estenose mitral*, que eleva a pressão atrial esquerda e as pressões venosas pulmonares, culminando em hipertensão arterial pulmonar. *Desvios congênitos da esquerda para a direita* são outra causa de hipertensão pulmonar secundária.

Incomumente, a hipertensão pulmonar existe mesmo quando todas as causas conhecidas de aumento da pressão pulmonar foram excluídas; nesse caso, a *hipertensão arterial pulmonar é dita primária ou idiopática*, sendo esporádica na maioria dos casos; entretanto, apenas 6% são familiares e apresentam um modo de herança autossômico dominante.

PATOGENIA

De acordo com a linha de pensamento atual, **a disfunção do músculo liso vascular e/ou das células endoteliais pulmonares** constituem as prováveis bases para a maioria das formas de hipertensão pulmonar.

- Nos casos de **hipertensão pulmonar secundária**, a disfunção das células endoteliais é consequência de desordem subjacente (p. ex., lesão por cisalhamento ou ação mecânica secundárias ao aumento no fluxo sanguíneo presente nos desvios da esquerda para a direita ou, ainda, lesão bioquímica produzida pela fibrina em episódios de tromboembolismo recorrente). A disfunção endotelial reduz a produção de agentes vasodilatadores (p. ex., óxido nítrico, prostaciclina) e aumenta a produção de agentes vasoconstritores, como a endotelina. Ademais, há a produção de fatores de crescimento e citocinas que induzem a migração e replicação do músculo liso vascular e a elaboração de matriz extracelular.
- Na **hipertensão pulmonar primária**, especialmente na **forma familiar**, a via de sinalização TGF-β tem sido considerada o mediador-chave da disfunção do músculo liso e endotélio. Especificamente, as mutações no gene do **receptor da proteína morfogenética óssea do tipo 2** (BMPR-2) na linhagem germinativa, uma molécula da superfície celular que se liga a uma variedade de ligantes da via TGF-β, têm sido demonstradas em 50% dos casos familiares. O produto do gene *BMPR2* é inibitório da proliferação; portanto, mutações do tipo perda da função resultam em proliferação do músculo liso vascular pulmonar e endotélio vascular. Em tais circunstâncias, as proliferações endoteliais usualmente são **monoclonais**, reiterando a base genética de sua origem. Entretanto, nem todas as pessoas com mutação do gene *BMPR2* na linhagem germinativa desenvolvem hipertensão pulmonar primária, o que sugere a existência de **genes modificadores** que provavelmente afetam a penetrância desse fenótipo em particular.
- Estudos envolvendo as formas esporádicas de hipertensão pulmonar primária apontam para um possível papel do **gene transportador de serotonina** (*5HTT*). As células musculares lisas pulmonares de alguns pacientes com hipertensão pulmonar primária demonstram aumento na proliferação mediante a exposição à serotonina ou soro. Acredita-se que polimorfismos genéticos do *5HHTT* podem induzir o aumento na expressão da proteína transportadora nas células musculares lisas e consequente proliferação.

MORFOLOGIA

As alterações vasculares em todas as formas de hipertensão pulmonar (primária e secundária) envolvem a totalidade da árvore arterial (Fig. 12-28) e incluem: (1) ateromas nas **artérias elásticas principais** similares aos observados na aterosclerose sistêmica; (2) proliferação das células da íntima muscular e células musculares lisas nas **artérias musculares médias**, levando a espessamento da íntima e média com estreitamento da luz; e (3) espessamento, hipertrofia da média e reduplicação das membranas elásticas internas e externas das **artérias menores e arteríolas**. A espessura da parede dos vasos citados pode exceder o diâmetro da luz, estreitada a ponto da quase obliteração. Os pacientes com hipertensão pulmonar arterial idiopática apresentam **lesões plexiformes** nas quais as proliferações endoteliais formam múltiplos lumens no interior das pequenas artérias no ponto em que se ramificam nas artérias médias.

Características Clínicas

A hipertensão pulmonar secundária pode desenvolver-se em qualquer idade. As características clínicas refletem a doença subjacente, usualmente pulmonar ou cardíaca, com acentuação da insuficiência respiratória e disfunção cardíaca direita. A hipertensão pulmonar primária, ao contrário, é quase sempre diagnosticada em adultos jovens, mais comumente mulheres; é caracterizada por fadiga, síncope (particularmente no exercício), dispneia durante o exercício e, algumas vezes, dor torácica. Eventualmente, desenvolvem-se cianose e insuficiência respiratória severa, culminando em óbito geralmente por insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale* descompensado) dentro de 2-5 anos do diagnóstico. Alguma melhora dos sinais respiratórios pode ser alcançada com vasodilatadores e agentes antitrombóticos; infusões contínuas de prostaciclinas podem prolongar a vida (meses a anos), porém o transplante pulmonar é imperativo para o bom prognóstico.

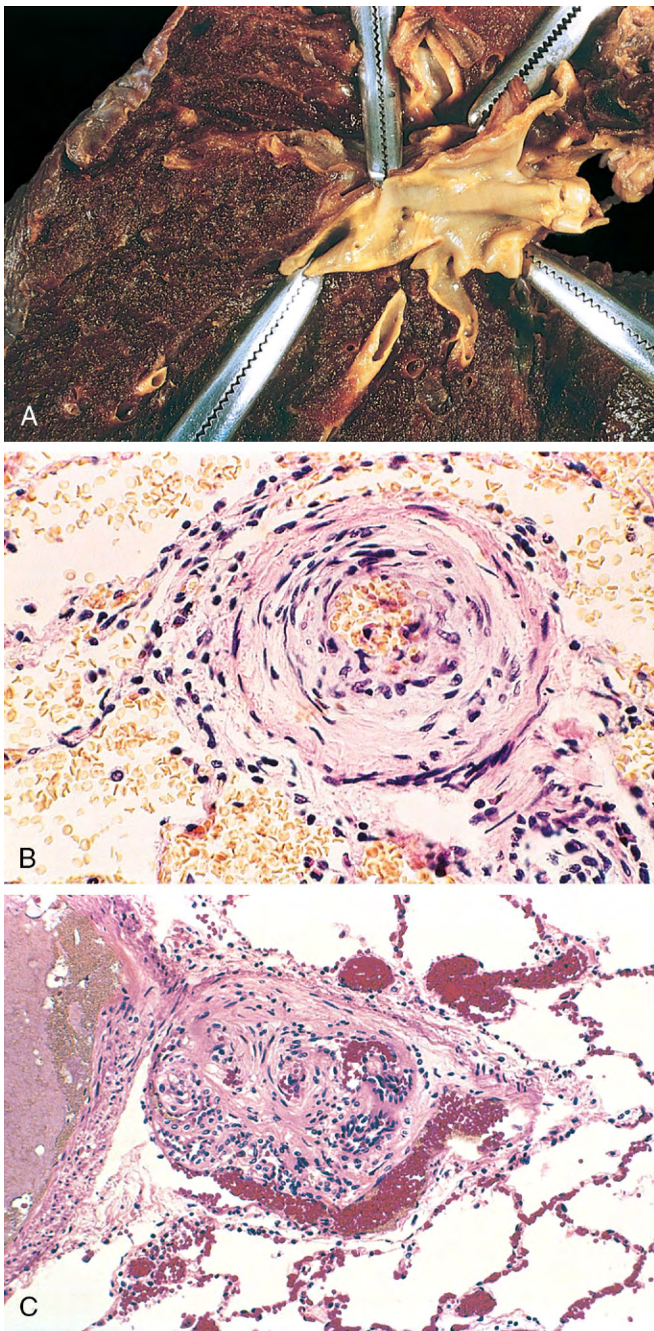


Figura 12-28 Alterações vasculares na hipertensão pulmonar. **A,** Fotografia de um ateroma, lesão normalmente limitada aos grandes vasos. **B,** Hipertrofia marcada da camada média. **C,** Lesão plexiforme característica da hipertensão pulmonar avançada vista em pequenas artérias.

Síndromes Hemorrágicas Alveolares Difusas

Apesar de existirem diversas causas "secundárias" de hemorragia pulmonar (pneumonia bacteriana necrosante, congestão venosa passiva, diátese hemorrágica), as síndromes hemorrágicas alveolares difusas constituem um grupo de doenças imunomediadas primárias que se manifestam pela *tríade hemoptise, anemia e infiltrados pulmonares difusos.*

Síndrome de Goodpasture

A síndrome de Goodpasture, doença protótipo desse grupo, é uma condição incomum, porém intrigante, caracterizada por *glomerulonefrite proliferativa* (Capítulo 13) e *pneumonite intersticial hemorrágica rapidamente progressivas.* As lesões renais e pulmonares são causadas por anticorpos direcionados ao domínio não colagenoso da cadeia α3 do colágeno IV. Os anticorpos podem ser detectados no soro de mais de 90% dos pacientes com a síndrome de Goodpasture.

MORFOLOGIA

Os pulmões estão pesados, com áreas de consolidação vermelho-marrom devido à **hemorragia alveolar difusa**. O exame microscópico demonstra necrose focal das paredes alveolares associada a hemorragias intra-alveolares, espessamento fibroso dos septos e pneumócitos do tipo 2 hipertrofiados. A presença de **hemossiderina** no interior dos macrófagos e extracelular é característica, indicando episódio(s) prévio(s) de hemorragia (Fig. 12-29). **O padrão linear de deposição de imunoglobulinas** (usualmente IgG, algumas vezes IgA ou IgM), ponto-chave para o diagnóstico e presente nas amostras de biópsia renal (Capítulo 13), também pode ser observado nos septos alveolares.

A plasmaférese e a terapia imunossupressora têm melhorado muito o mau prognóstico da doença. As trocas de plasma removem os anticorpos nocivos, e as drogas imunossupressoras inibem a produção de anticorpos. Eventualmente, os casos de doença renal severa requerem transplante renal.

Hemossiderose Pulmonar Idiopática

A hemossiderose pulmonar idiopática é uma doença rara de etiologia incerta e caracterizada por manifestações pulmonares e alterações histológicas similares àquelas da síndrome de Goopasture, entretanto sem doença renal associada ou anticorpos antimembrana basal circulantes. A maioria dos casos ocorre em crianças, embora a doença ocorra também em adultos, nos quais apresenta melhor prognóstico. A terapia imunosupressora e esteroidal aumentou o tempo de sobrevida histórico de 2,5 anos; portanto, postula-se uma etiologia imunomediada.

Angiite Pulmonar e Granulomatose (Granulomatose de Wegener)

Mais de 80% dos pacientes com a granulomatose de Wegener (GW) desenvolvem sinais respiratórios superiores ou pulmonares durante a evolução da doença, descrita no Capítulo 9. Neste capítulo salientamos e descrevemos as características pulmonares. As lesões pulmonares são caracterizadas por uma combinação de vasculite necrosante ("angiite") e inflamação granulomatosa necrosante do parênquima. As manifestações da GW podem incluir sintomas respiratórios superiores (sinusite crônica, epistaxe, perfuração nasal) e sinais e sintomas pulmonares (tosse, hemoptise, dor torácica). PR3-ANCAs estão presentes em 95% dos casos (Capítulo 9).

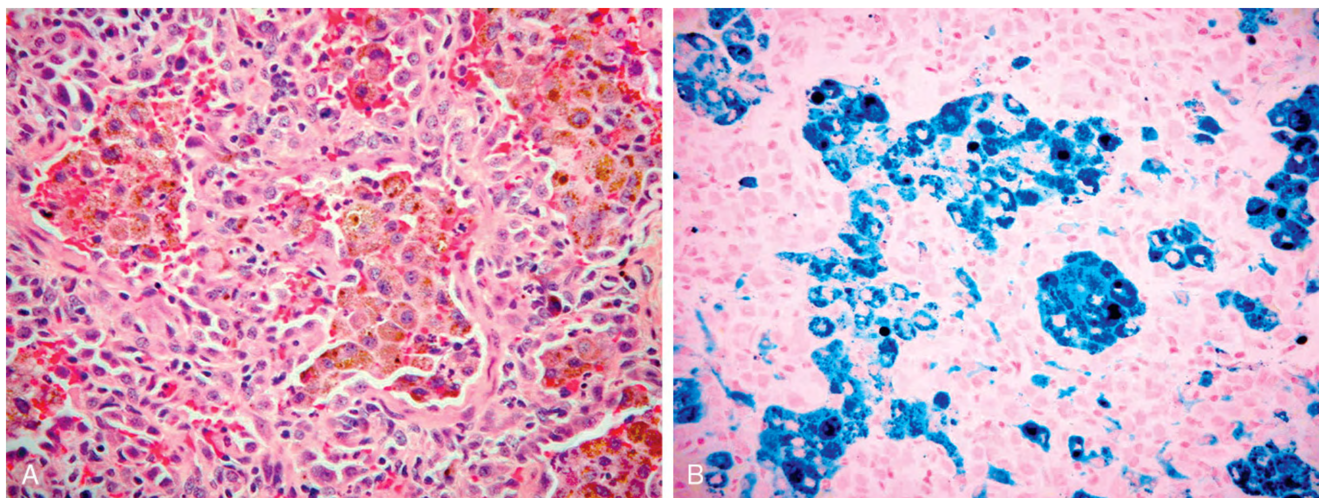


Figura 12-29 **A,** A amostra de biópsia pulmonar de paciente com a síndrome hemorrágica alveolar difusa demonstra grande número de hemossiderófagos intra-alveolares em um fundo de septos fibrosos espessados. **B,** O tecido foi corado pela técnica do azul da Prússia, uma coloração para ferro que demonstra a hemossiderina intracelular abundante.
(Da Coleção Didática do Departamento de Patologia, Children's Medical Center, Dallas, Texas.)

INFECÇÕES PULMONARES

As infecções pulmonares na forma de pneumonias são responsáveis por um sexto de todos os casos de óbito no Estados Unidos. Porém, tal fato não é surpreendente, uma vez que (1) as superfícies epiteliais do pulmão são constantemente expostas a litros de ar contendo níveis variados de contaminates ambientais; (2) a microbiota nasofaríngea é regularmente aspirada durante o sono, mesmo em pessoas hígidas; (3) outras doenças pulmonares comuns tornam o parênquima pulmonar vulnerável a organismos virulentos. O parênquima pulmonar normal permanece estéril devido à eficiência dos mecanismos de defesa imunológicos e não imunológicos do sistema respiratório que se estendem da nasofaringe até os espaços alveolares (Fig. 12-30).

Apesar da diversidade dos mecanismos de defesa, existem "fendas na armadura" que predispõem mesmo as pessoas saudáveis às infecções. Os defeitos na imunidade inata (incluindo os defeitos nos neutrófilos e complemento) e a imunodeficiência humoral tipicamente levam a uma incidência aumentada de infecções com bactérias piogênicas. Por exemplo, tem sido demonstrado que pacientes com mutações no gene MyD88, proteína adaptadora *downstream* de muitos receptores do tipo Toll (sensores microbianos na imunidade inata), são extremamente suscetíveis a infecções pneumocócicas necrosantes. Ao contrário, defeitos na imunidade mediada por linfócitos T_H1 levam, principalmente, a aumento de infecções com microrganismos intracelulares, como micobactérias atípicas. Além das anormalidades herdadas, diversos aspectos do estilo de vida interferem com os mecanismos de defesa imunológica do hospedeiro e facilitam as infecções. Por exemplo, o tabagismo compromete a limpeza mucociliar e a atividade de macrófagos pulmonares; o álcool prejudica os reflexos da tosse e epiglóticos, e aumenta o risco de aspiração, além de interferir na mobilização de neutrófilos e quimiotaxia.

O termo pneumonia pode ser utilizado para definir qualquer infecção pulmonar. A apresentação clínica pode ser aguda e fulminante ou crônica, com curso mais prolongado. O espectro de alterações histológicas nas pneumonias pode variar desde exsudação alveolar fibrinopurulenta, observada nas pneumonias bacterianas agudas, infiltrados intersticiais mononucleares, em pneumonias virais e atípicas, e granulomas e cavitação em pneumonias crônicas. As pneumonias bacterianas agudas podem manifestar-se em dois padrões anatômicos e radiográficos denominados *broncopneumonia* e *pneumonia lobar*. A broncopneumonia implica um padrão de distribuição inflamatório focal que geralmente envolve mais de um lobo (Fig. 12-31). O padrão da broncopneumonia resulta de infecção inicial dos brônquios e bronquíolos com extensão para os alvéolos adjacentes. Ao contrário, na pneumonia lobar, os espaços aéreos contíguos de parte ou totalidade de um lobo estão homogeneamente preenchidos por um exsudato que pode ser visualizado em radiografias como consolidações segmentares ou lobares (Fig. 12-31). O *Streptococcus pneumoniae* é responsável por mais de 90% das pneumonias lobares. A distinção anatômica entre a pneumonia lobar e a broncopneumonia pode ser confusa porque (1) muitos microrganismos causam infecções que podem se manifestar em ambos os padrões de distribuição e (2) a broncopneumonia confluente pode ser de difícil distinção radiográfica da pneumonia lobar. *Portanto, é prudente classificar as pneumonias pelo agente etiológico específico ou pelo âmbito clínico no qual a infecção ocorre nos casos em que não há isolamento do agente.* A última abordagem estreita consideravelmente a lista de patógenos suspeitos para a administração de terapia antimicrobiana empírica. A pneumonia pode surgir em sete contextos clínicos distintos, sendo o patógeno responsável razoavelmente específico para cada categoria, como resumido na Tabela 12-6.

Pneumonias Agudas Adquiridas em Comunidade

A maioria das pneumonias agudas adquiridas em comunidade apresenta etiologia bacteriana. Não incomumente, a infecção bacteriana sobrepõe-se a uma infecção viral das vias aéreas

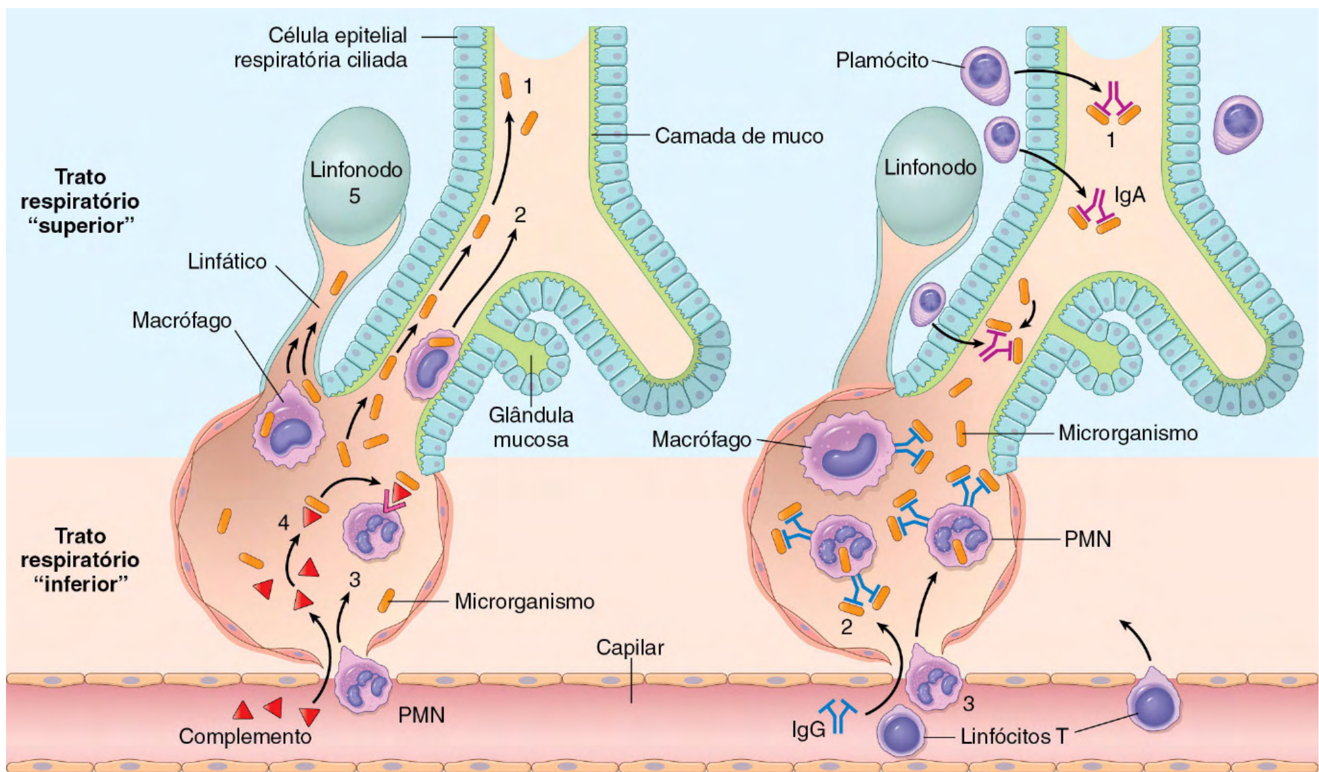


Figura 12-30 Mecanismos de defesa pulmonar. **A,** Defesas inatas contra infecção: *1*, A remoção de microrganismos do pulmão normal depende do contato com a camada de muco e remoção através do aparelho mucociliar; *2*, fagocitose por macrófagos alveolares que podem degradar os microrganismos e removê-los dos espaços aéreos por migração ao longo do aparelho mucociliar; ou *3*, fagocitose e degradação por neutrófilos recrutados por fatores macrofágicos. *4*, O complemento sérico pode entrar nos alvéolos e ser ativado pela via alternativa gerando a opsonina C3b, que aumenta a fagocitose. *5*, Microrganismos, incluindo aqueles fagocitados, podem alcançar os linfonodos drenantes iniciando as respostas imunes. **B,** Mecanismos adicionais operam após o desenvolvimento da imunidade adaptativa. *1*, A IgA secretada pode bloquear a aderência do microrganismo ao epitélio do trato respiratório superior. *2*, Os anticorpos séricos (IgM, IgG) estão presentes no fluido que recobre os alvéolos no trato respiratório inferior e ativam o complemento mais eficientemente pela via clássica, gerando C3b (não mostrado). Ademais, IgG é opsonizante. *3*, O acúmulo de linfócitos T é importante no controle de infecções por vírus e outros microrganismos intracelulares. PMN, célula polimorfonuclear.

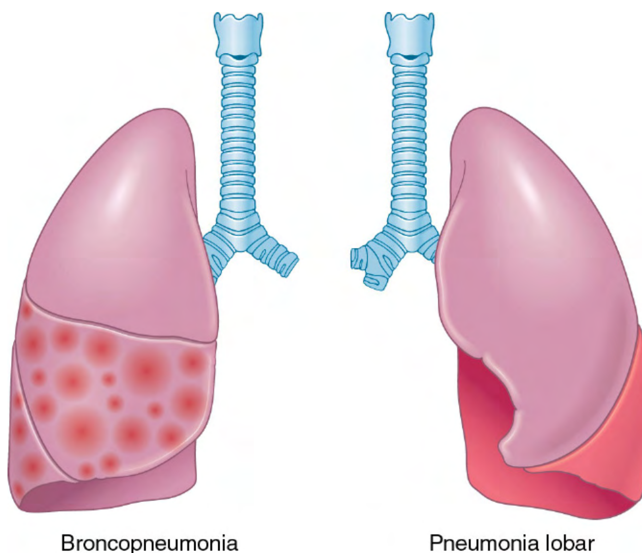


Figura 12-31 Distribuição anatômica da broncopneumonia e pneumonia lobar.

superiores. O início geralmente é abrupto, com febre alta, calafrios, dor torácica pleurítica e tosse produtiva mucopurulenta; alguns pacientes podem ter hemoptise. *S. pneumonie* (isto é, pneumococos) é a causa mais comum de pneumonia aguda adquirida em comunidade; portanto, a pneumonia pneumocócica é discutida como protótipo desse subgrupo.

Infecções por Streptococcus pneumoniae

As infecções pneumocócicas ocorrem com maior frequência em subgrupos de pacientes: (1) com doenças crônicas concomitantes, como CHF, DPOC ou diabetes; (2) com defeitos imunoglobulínicos adquiridos ou congênitos (p. ex., síndrome da imunodeficiência adquirida [AIDS]); e (3) com função esplênica diminuída ou ausente (p. ex., anemia falciforme ou após esplenectomia). O último grupo apresenta a maior probabilidade, uma vez que o baço contém a maior coleção de fagócitos e, portanto, é o principal órgão responsável pela remoção dos pneumococos sanguíneos. O baço é também um importante órgão na produção de anticorpos antipolissacarídeos; tais imunoglobulinas são predominantes na defesa contra bactérias encapsuladas.

Tabela 12-6 Síndromes Pneumônicas e Patógenos Implicados

Pneumonia Aguda Adquirida em Comunidade
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Staphylococcus aureus
Legionella pneumophila
Enterobacteriaceae (Klebsiella pneumoniae) e *Pseudomonas* spp.
Pneumonia Atípica Adquirida em Comunidade
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia spp. — *Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis*
Coxiella burnetii (febre Q)
Vírus: vírus sincicial respiratório, metapneumovírus humano, vírus da parainfluenza (crianças); influenza A e B (adultos); adenovírus (recrutas militares)
Pneumonia Nosocomial
Bastonetes gram-negativos pertencentes a *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* spp., *Serratia marcescens, Escherichia coli*) e *Pseudomonas* spp.
S. aureus (usualmente resistente à meticilina)
Pneumonia por Aspiração
Microbiota oral anaeróbia (*Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium, Peptostreptococcus*), misturados a bactérias aeróbias (*S. pneumoniae, S. aureus, H. Influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*)
Pneumonia Crônica
Nocardia
Actinomyces
Granulomatosa: *Mycobacterium tuberculosis* e micobatérias atípicas, *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis*
Pneumonia Necrosante e Abcessos Pulmonares
Bactérias anaeróbias (extremamente comum), com ou sem bactérias aeróbias associadas
S. aureus, K. pneumoniae, Streptococcus pyogenes e pneumococos sorotipo 3 (incomum)
Pneumonia no Hospedeiro Imunocomprometido
Citomegalovírus
Pneumocystis jiroveci
Complexo *Mycobacterium avium* (MAC)
Aspergilose invasiva
Candidíase invasiva
Bactérias "usuais", vírus e fungos (listados acima)

MORFOLOGIA

Nas infecções pneumocócicas pulmonares, ambos os padrões de pneumonia podem ocorrer; a broncopneumonia é mais prevalente nos extremos de idade. Independentemente da distribuição da pneumonia, os lobos inferiores ou o lobo médio direito estão frequentemente envolvidos, uma vez que as infecções pulmonares pneumocócicas usualmente são adquiridas pela aspiração da microbiota nasofaríngea (20% dos adultos hospedam *S. pneumoniae* na garganta).

Antes da descoberta dos antibióticos, as pneumonias pneumocócicas envolviam a quase totalidade ou 100% dos lobos, evoluindo através de quatro estágios: **congestão, hepatização vermelha, hepatização cinza** e **resolução**. A antibioticoterapia precoce altera ou para a progressão típica.

No primeiro estágio denominado **congestão**, o(s) lobo(s) afetado(s) está(ão) pesado(s), vermelho(s) e úmido(s); histologicamente, observa-se congestão vascular com fluido proteináceo, neutrófilos disseminados e muitas bactérias nos alvéolos. Em alguns dias, sobrevém o estágio de **hepatização vermelha** caracterizado por lobos pulmonares com consistência hepática; os espaços alveolares estão preenchidos por neutrófilos, eritrócitos e fibrina (Fig. 12-32, A). No próximo estágio, denominado **hepatização cinza**, os pulmões estão secos, cinza e firmes, uma vez que os eritrócitos foram lisados e o exsudato fibrinossupurativo persiste no interior dos alvéolos (Fig. 12-33; Fig. 12-32, B). A **resolução** ocorre nos casos não complicados à medida que os exsudatos no interior dos alvéolos são digeridos enzimaticamente para produzir debris granulares e semifluidos que são reabsorvidos, fagocitados por macrófagos, expelidos pela tosse ou organizados por fibroblastos que proliferam em seu interior (Fig. 12-32, C). Semelhantemente, a reação pleural (**pleurite** fibrinopurulenta ou fibrinosa) pode resolver-se ou organizar-se, deixando espessamentos fibrosos ou adesões permanentes.

No padrão **broncopneumônico**, os focos de consolidação inflamatória estão distribuídos em um ou mais lobos, mais frequentemente, em padrões bilateral e basal. Lesões bem desenvolvidas de até 3-4 cm em diâmetro estão discretamente elevadas e são cinza-vermelhas a amarelas; em casos severos pode ocorrer a confluência de tais focos, conferindo um aspecto de distribuição lobar. O tecido pulmonar adjacente que circunda as áreas de consolidação está usualmente hiperêmico e edematoso, porém as áreas intervenientes estão geralmente normais. O envolvimento pleural é menos comum em relação à pneumonia lobar. Microscopicamente, a reação consiste em exsudação supurativa que preenche os brônquios, bronquíolos e espaços alveolares adjacentes.

A completa resolução das lesões pulmonares em ambos os tipos de pneumonia pneumocócica é possível com terapia apropriada; entretanto, podem ocorrer complicações: (1) a destruição e a necrose tecidual podem levar à formação de **abcessos**; (2) exsudato supurativo pode acumular-se na cavidade pleural, levando ao **empiema**; (3) a organização do exsudato intra-alveolar pode converter áreas pulmonares em tecido fibroso sólido; e (4) a disseminação bacteriana pode levar à **meningite, artrite** ou **endocardite infecciosa**. As complicações são mais frequentes com pneumococos do sorotipo 3.

O exame do esputo mediante a coloração de Gram é um importante passo no diagnóstico da pneumonia aguda. A presença de numerosos neutrófilos contendo diplococos tipicamente gram-positivos em forma de lança é uma boa evidência de pneumonia pneumocócica; entretanto, resultados falso-positivos podem ocorrer com tal método, uma vez que o *S. pneumoniae* faz parte da microbiota endógena. O isolamento de pneumococos de cultura microbiológica do sangue é mais específico. Durante as fases iniciais da doença, as culturas microbiológicas do sangue podem ser positivas em 20-30% dos pacientes com pneumonia. Sempre que possível, a sensibilidade aos antibióticos deve ser determinada. Vacinas antipneumococos contendo polissacarídeos capsulares dos sorotipos mais comuns de bactéria estão comercialmente disponíveis; sua eficácia comprovada dita sua utilização em pessoas sob risco de infecção pneumocócica.

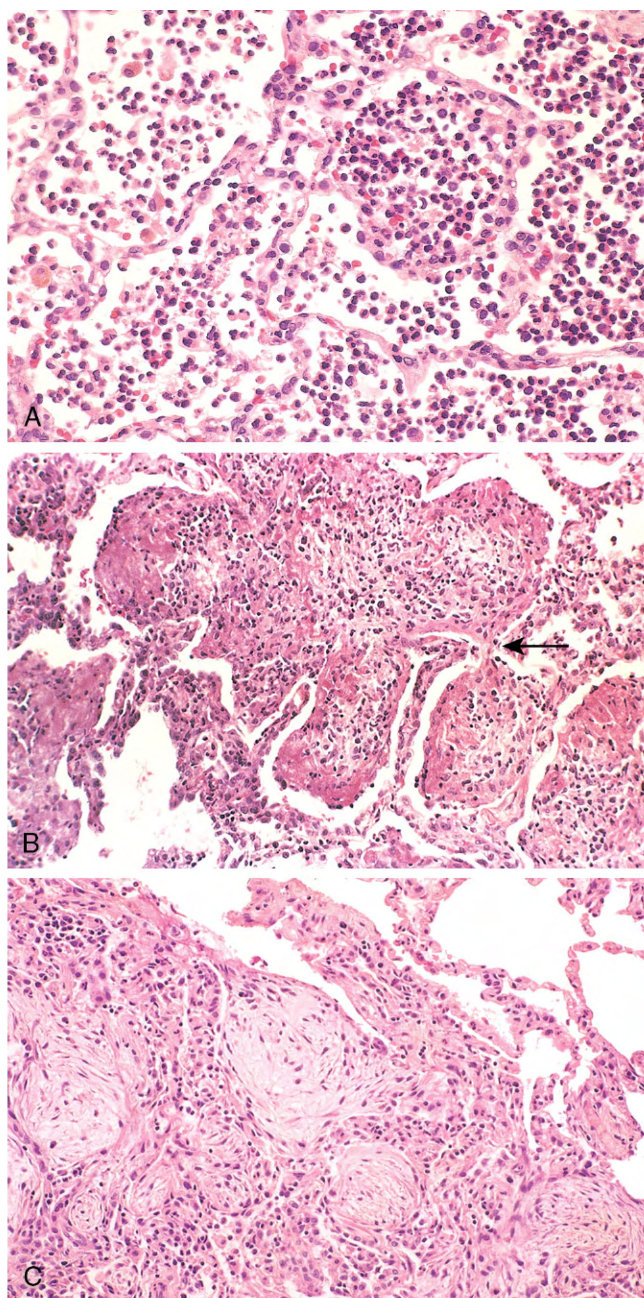


Figura 12-32 **A,** Pneumonia aguda. Capilares septais congestos e exsudação de neutrófilos excessiva no interior dos alvéolos correspondem à fase de hepatização vermelha precoce. Os ninhos de fibrina ainda não foram formados. **B,** Estágio precoce da organização dos exsudatos intra-alveolares observados nas áreas de contato entre os poros de Kohn (*seta*). **C,** Pneumonia avançada em organização caracterizada pela transformação dos exsudatos em massas fibromixoides ricamente infiltradas por macrófagos e fibroblastos.

Pneumonias Causadas por Outros Importantes Patógenos

Outros microrganismos comumente implicados nas pneumonias agudas adquiridas em comunidade são os seguintes.

Haemophilus influenzae

- As formas encapsulada e não encapsulada são importantes causas de pneumonias adquiridas em comunidade. As não encapsuladas podem causar uma forma de pneumonia com alto risco de morte em crianças, frequentemente após infecção respiratória viral.
- Os adultos sob risco de desenvolver infecções incluem aqueles com doenças pulmonares crônicas, como bronquite crônica, fibrose cística e bronquiectasia. *H. influenzae é a causa bacteriana mais comum de exarcebação aguda da DPOC.*
- Antigamente, a variante encapsulada do *H. Influenzae* tipo b constituía importante causa de epiglotite e meningite supurativa em crianças, porém a vacinação contra tal microrganismo na infância tem diminuído significativamente o risco.

Moraxella catarrhalis

- *M. catarrhalis* vem sendo reconhecida como causa de pneumonia bacteriana, especialmente em pessoas idosas.
- É a segunda causa bacteriana mais comum de exarcebação aguda de DPOC em adultos.
- Juntamente com *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, a *M. catarrhalis* constitui uma das três causas mais comuns de otite média (infecção do ouvido médio) em crianças.

Staphylococcus aureus

- *S. aureus* é uma importante causa de pneumonia bacteriana secundária em crianças e adultos hígidos após doenças respiratórias (p. ex., sarampo em crianças e influenza em adultos e crianças).
- A pneumonia estafilocócica está associada à alta incidência de complicações, como abcesso e empiema pulmonar.
- A pneumonia estafilocócica em associação à endocardite estafilocócica direita constitui uma séria complicação do *abuso de drogas intravenosas*.
- É também importante causa de pneumonia nosocomial (discutida adiante).

Klebsiella pneumoniae

- A *Klebsiella pneumoniae* é a causa mais frequente de pneumonia por bactérias gram-negativas.



Figura 12-33 Vista macroscópica da pneumonia lobar com hepatização cinza. O lobo inferior está uniformemente consolidado.

- A pneumonia relacionada à *Klebsiella* frequentemente acomete pessoas debilitadas e malnutridas, em particular os alcoólatras crônicos.
- O esputo espesso e gelatinoso é característico, pois o microrganismo produz um polissacarídeo capsular abundante e víscido que o paciente pode ter dificuldade em expelir pela tosse.

Pseudomonas aeruginosa

- Embora discutido aqui, na seção de patógenos adquiridos em comunidade devido a sua associação a infecções na fibrose cística, a *P. aeruginosa* é vista mais comumente no âmbito nosocomial (discutido adiante).
- A pneumonia por *Pseudomonas* também é comum em pessoas com neutropenia usualmente secundária à quimioterapia, em vítimas de queimaduras extensas e em pacientes que requerem ventilação mecânica.
- A *P. aeruginosa* apresenta propensão a invadir os vasos sanguíneos no local da infecção com consequente disseminação extrapulmonar; a bacteremia por *Pseudomonas* é uma doença fulminante, com o óbito ocorrendo em questão de dias.
- O exame histológico revela necrose coagulativa do parênquima pulmonar com os microrganismos invadindo as paredes dos vasos sanguíneos necróticos (vasculite por *Pseudomonas*).

Legionella pneumophila

- A *L. pneumophila* é o agente etiológico da doença dos legionários, um epônimo das formas epidêmicas e esporádicas de pneumonia causada por esse microrganismo. A febre de Pontiac é uma infecção do trato respiratório superior, autolimitante e relacionada com a infecção por *L. pneumophila,* porém sem os sintomas pneumônicos.
- *A L. pneumophila* prolifera em ambientes aquáticos artificiais, como torres de resfriamento de água e nos canos do sistema doméstico de abastecimento de água potável. Acredita-se que o modo de transmissão seja por inalação de microrganismos aerossolizados ou aspiração de água contaminada.
- A pneumonia por *Legionella* é comum em pessoas com alguma condição predisponente, como doença cardíaca, renal, imunológica ou hematológica. *Os receptores de órgãos transplantados são particularmente suscetíveis.*
- A pneumonia por *Legionella* pode ser muito severa, frequentemente necessitando de hospitalização; pacientes imunossuprimidos podem ter taxa de fatalidade de 30-50%.
- O diagnóstico rápido é facilitado pela demonstração de antígenos de *Legionella* na urina ou por um teste de anticorpo fluorescente positivo nas amostras de esputo; o cultivo é a modalidade de teste diagnóstico-padrão. Testes baseados em PCR podem ser utilizados em secreções brônquicas nos casos atípicos.

Pneumonias Atípicas Adquiridas em Comunidade

O nome *pneumonia atípica primária* foi aplicado inicialmente para uma doença respiratória febril aguda caracterizada por alterações inflamatórias pulmonares focais, largamente confinadas ao septo alveolar e interstício pulmonar. A designação *atípica* denota a quantidade moderada de esputo, ausência de achados físicos de consolidação, elevação moderada da contagem de leucócitos e ausência de exsudatos alveolares. A pneumonia atípica é causada por uma variedade de microrganismos; o mais comum é o *Mycoplasma pneumoniae*. As infecções por *Mycoplasma* são particularmente comuns entre crianças e adultos jovens, ocorrendo esporadicamente ou como epidemias locais em comunidades fechadas (escolas, campos militares, prisões). Outros agentes etiológicos incluem os vírus influenza tipos A e B, vírus sinciciais respiratórios, metapneumovírus humano, adenovírus, rinovírus, vírus da rubéola e varicela, além de *Chlamydia pneumoniae* e *Coxiella burnetii* (agente da febre Q) (Tabela 12-6). Quase todos os agentes citados também podem causar uma infecção primária do trato respiratório superior (“resfriado comum”).

O mecanismo patogênico comum é a aderência dos microrganismos ao epitélio respiratório seguido de necrose das células e resposta inflamatória. Nos casos em que o processo estende-se aos alvéolos, usualmente há inflamação *intersticial*, porém o acúmulo de efusão nos espaços alveolares pode mimetizar pneumonia bacteriana nas radiografias de tórax. O dano e a desnudação do epitélio respiratório inibem a limpeza mucociliar e predispõem a infecções bacterianas secundárias. As infecções virais do trato respiratório são complicações bem conhecidas. Infecções mais sérias do trato respiratório inferior têm maior probabilidade de ocorrer em crianças, idosos, pacientes malnutridos, alcoólatras e imunocomprometidos. De forma não surpreendente, vírus e micoplasmas frequentemente estão envolvidos em surtos de infecções em hospitais.

MORFOLOGIA

Os padrões morfológicos nas pneumonias atípicas são similares, independentemente da causa. O processo pode ser focal ou envolver a totalidade dos lobos bilateral ou unilateralmente. Macroscopicamente, as áreas acometidas estão vermelho-azuis, congestas e subcrepitantes. O exame histológico revela **reação inflamatória largamente confinada no interior das paredes dos alvéolos** (Fig. 12-34). Os septos estão ampliados e edematosos, além de conter um infiltrado inflamatório de linfócitos, histiócitos e, ocasionalmente, plasmócitos. Ao contrário das pneumonias bacterianas, os espaços alveolares nas pneumonias atípicas estão livres de exsudato celular. Entretanto, nos casos severos, pode desenvolver-se dano alveolar difuso maduro com formação de membrana hialina. Em casos menos severos e não complicados, o abrandamento da doença é seguido da reconstituição da arquitetura original. A infecção bacteriana superimposta, como esperado, resulta em características histológicas mistas.

Características Clínicas

A evolução clínica da pneumonia atípica primária é extremamente variável. A pneumonia atípica primária pode mimetizar uma infecção severa do trato respiratório superior ou “peito resfriado” que continua não diagnosticada, ou manifestar-se como infecção com risco de morte iminente em pacientes imunocomprometidos. Usualmente, a apresentação clínica inicial está relacionada com uma doença febril não específica caracterizada por febre, dor de cabeça e mal-estar; mais tarde, sobrevém a tosse com mínima quantidade de esputo. O edema e a exsudação localizam-se em posição estratégica causando bloqueio alveolocapilar, podendo levar a *angústia respiratória aparentemente fora de proporção com os achados físicos e radiográficos.* A identificação do agente causal pode ser difícil. Os testes direcionados aos antígenos de *Mycoplasma* e a reação em cadeia da

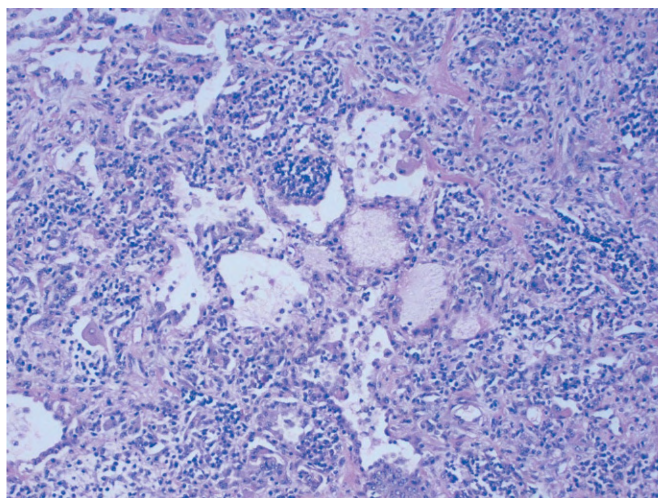


Figura 12-34 Pneumonia viral. As paredes alveolares espessadas estão infiltradas por linfócitos e alguns plasmócitos que estão penetrando nos espaços alveolares. Note as áreas focais de edema alveolar no *centro* e fibrose precoce no canto *superior direito*.

polimerase (PCR) para o DNA de *Mycoplasma* estão disponíveis. Em termos práticos, os pacientes com pneumonia adquirida em comunidade, nos quais a infecção bacteriana é improvável, são tratados com antibióticos macrolídeos efetivos contra *Mycoplasma* e *Chlamydia pneumoniae*, uma vez que ambos os patógenos são os mais comumente implicados na produção de doença tratável.

Infecções por Influenza

Uma epidemia por influenza talvez seja a doença cuja notificação cause um dos maiores estresses públicos no mundo desenvolvido. O vírus da influenza é um vírus de fita simples de RNA delimitado por nucleoproteínas que determinam o tipo viral — A, B ou C. A superfície esférica do vírus é composta por uma bicamada lipídica contendo a hemaglutinina viral e a neuraminidase que determina o subtipo (p. ex., H1N1, H3N2). Os anticorpos do hospedeiro contra a hemaglutinina e a neuraminidase previnem e melhoram, respectivamente, futuras infecções com o vírus da influenza. Os vírus do tipo A infectam seres humanos, suínos, equinos e aves, e são considerados a maior causa de infecções pandêmicas e epidêmicas por influenza. As epidemias por influenza ocorrem mediante mutações nos antígenos hemaglutinina e neuraminidase, que permitem que os vírus escapem da maioria dos anticorpos do hospedeiro (*drift* antigênico). As pandemias, que apresentam maior duração e extensão em relação às epidemias, podem ocorrer quando a hemaglutinina e a neuraminidase são substituídas através da recombinação de segmentos do RNA com vírus de animais, tornando todos os animais suscetíveis ao novo vírus da influenza (*shift* antigênico). Vacinas comerciais conferem proteção relativa contra a doença, especialmente em crianças vulneráveis e idosos. Um subtipo em particular de influenza aviária — "gripe aviária" causada pela cepa H5N1 — tem causado surtos maciços em aves domésticas em regiões do sudeste da Ásia nos últimos anos; a cepa é particularmente perigosa, uma vez que tem o potencial de "pular" para a espécie humana e causar uma pandemia mundial de influenza.

Infecção por Vírus da Influenza Tipo A/H1N1

Em março de 2009, um novo vírus da influenza A originado em suínos e denominado cepa H1N1 foi identificado e disseminou-se nos Estados Unidos e no restante do mundo, gerando uma pandemia que afetou mais de meio milhão de pacientes, com mais de 6.200 óbitos até novembro de 2009.

A maioria dos pacientes apresenta apenas doença autolimitante em que a replicação viral é limitada à faringe e à árvore traqueobrônquica. A pneumonia ocorre nos casos severos. Doenças concomitantes, como obesidade, doença cardíaca e DPOC, são vistas nos casos fatais. Diferentemente da influenza sazonal,pela qual os pacientes idosos apresentam maior risco de morte, a pandemia de H1N1 levou ao óbito poucos pacientes acima dos 60 anos de idade, sugerindo que a imunidade é alcançada mediante a exposição prévia. Os achados anatomopatológicos incluem traqueobronquite aguda, bronquiolite, dano alveolar difuso, trombose pulmonar e hemorragia alveolar. Além disso, quase metade apresenta superinfecção bacteriana.

RESUMO

Pneumonias Agudas

- *S. pneumoniae* (pneumococos) é a causa mais comum de pneumonia adquirida em comunidade; a inflamação apresenta distribuição lobar.
- Morfologicamente, as pneumonias lobares evoluem através de quatro estágios: congestão, hepatização vermelha, hepatização cinza e resolução.
- Outras causas comuns de pneumonias agudas em comunidade incluem *H. influenzae* e *M. catarrhalis* (ambas associadas a exarcebações agudas da DPOC), *S. aureus* (usualmente secundário a infecções respiratórias virais, *K. pneumoniae* (observada em pacientes alcoólatras crônicos), *P. aeruginosa* (visto em pacientes com fibrose cística, vítimas de queimaduras e pacientes com neutropenia) e *L. pneumophila*, observada principalmente em receptores de transplantes de órgãos.
- Ao contrário das pneumonias agudas, as *pneumonias atípicas* são caracterizadas por angústia respiratória não condizente com os sinais clínicos e radiográficos, e por inflamação confinada ao septo alveolar; geralmente, os alvéolos estão limpos.
- As causas mais comuns de pneumonia atípica incluem infecções por *M. pneumoniae*, vírus da influenza tipos A e B, metapneumovírus humano, *C. pneumoniae* e *C. burnetti* (agente da febre Q).

Pneumonias Adquiridas em Hospital

As pneumonias nosocomiais ou adquiridas em hospital são definidas como infecções pulmonares adquiridas durante a internação hospitalar. O espectro das pneumonias nosocomiais envolve enormes gastos em cuidados à saúde, além dos impactos adversos no desfecho das doenças. As infecções nosocomiais são comuns em pacientes hospitalizados portadores de doenças subjacentes e severas, imunossuprimidos e aqueles sob regime de antibioticoterapia prolongado. Os pacientes sob ventilação mecânica representam um grupo de alto risco; as infecções adquiridas por este último grupo são designadas *pneumonia associada à ventilação mecânica*. Bastonetes gram-negativos (membros da família *Enterobacteriaceae* e

Pseudomonas spp.) e *S. aureus* são os isolados mais comuns; diferentemente das pneumonias adquiridas em comunidade, o *S. pneumoniae* não é o principal patógeno nas infecções nosocomiais.

Pneumonia por Aspiração

A pneumonia por aspiração ocorre em pacientes debilitados ou naqueles que aspiram conteúdo gástrico enquanto se encontram em estado de inconsciência (p. ex., após uma convulsão) ou durante episódios repetitivos de êmese. Tais pacientes apresentam reflexos da deglutição anormais que facilitam a aspiração. A pneumonia resultante é, em parte, química devido aos efeitos irritantes do ácido gástrico e, em parte, bacteriana. Embora se acredite que haja predomínio de bactérias anaeróbias, estudos recentes têm demonstrado que as aeróbias são mais predominantes (Tabela 12-6). A pneumonia por aspiração é comumente necrosante, apresenta evolução clínica fulminante e é uma causa de óbito frequente em pessoas predispostas à aspiração. A formação de abcesso é uma complicação comum nos pacientes que sobrevivem. Ao contrário, a microaspiração ocorre em muitas pessoas, especialmente aquelas com refluxo gastroesofágico, podendo exarcebar outras doenças pulmonares; entretanto, não leva à pneumonia.

Abcessos Pulmonares

Abcessos pulmonares referem-se a uma área localizada de necrose supurativa presente no parêquima pulmonar e que resulta na formação de uma ou mais grandes cavidades. O nome *pneumonia necrosante* tem sido usado para descrever um processo similar que resulta em múltiplas cavidades pequenas; a pneumonia necrosante frequentemente coexiste ou evolui para abcessos pulmonares, tornando a distinção arbitrária. Os agentes etiológicos podem ser introduzidos nos pulmões por qualquer dos mecanismos a seguir descritos:

- *Aspiração de material infeccioso* de dentes cariados, seios ou tonsilas infeccionados, particularmente durante cirurgias orais, anestesia, coma, intoxicação alcoólica e em pacientes debilitados que apresentam diminuição dos reflexos da tosse.
- *Aspiração de conteúdo gástrico*, usualmente acompanhado por microrganismos infecciosos da orofaringe.
- *Como complicação de pneumonias bacterianas necrosantes*, particularmente aquelas causadas por *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* spp. e, mais raramamente, pneumococos do tipo 3. Infecções micóticas e bronquiectasia também podem levar à formação de abcessos pulmonares.
- *Obstrução brônquica*, particularmente nos carcinomas broncogênicos obstruindo brônquios ou bronquíolos. Drenagem prejudicada, atelectasia distal e aspiração de sangue e fragmentos neoplásicos contribuem para o desenvolvimento dos abcessos. Os abcessos podem formar-se também nas porções necróticas de um tumor.
- *Embolia séptica* originária de tromboflebite séptica ou endocardite infecciosa do lado direito do coração.
- Ademais, os abcessos pulmonares podem ser resultantes da *disseminação hematógena de bactérias* em infecções piogênicas generalizadas. A última condição ocorre mais comumente na bacteremia estafilocócica e frequentemente resulta em múltiplos abcessos pulmonares. *Bactérias anaeróbias* estão presentes em quase todos os abcessos pulmonares, algumas vezes em grande número; em um terço a dois terços dos casos são o isolado predominante. Os anaeróbios mais frequentemente encontrados são comensais da cavidade oral, principalmente as espécies de *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* e estreptococos microaerófilos.

MORFOLOGIA

O diâmetro dos abcessos varia de poucos milímetros até grandes cavidades com 5-6 cm. A localização e o número de abcessos dependem do seu modo de desenvolvimento. Os abcessos pulmonares resultantes de aspiração de material infectante são muito **mais comuns no lado direito** (vias áereas mais verticais), e a maioria é solitária No lado direito tendem a ocorrer no segmento posterior do lobo superior e nos segmentos apicais do lobo inferior; tais localizações refletem o curso provável do material aspirado quando o paciente está em recumbência. Os abcessos que se desenvolvem durante o curso de uma pneumonia ou bronquiectasia comumente são múltiplos, basais e disseminados. Êmbolos sépticos e abcessos que surgem de implantação hematógena são comumente múltiplos e podem acometer qualquer região dos pulmões.

À medida que o foco de supuração aumenta, inevitavelmente ocorre a ruptura no interior das vias aéreas. Portanto, o exsudato pode ser parcialmente drenado e produzir um nível ar-fluido no exame radiográfico. Ocasionalmente, ocorre ruptura dos abcessos na cavidade pleural, produzindo fístulas broncopleurais e consequente **pneumotórax** ou **empiema**. Outras complicações surgem da embolização de material séptico no cérebro, que gera meningite ou abcessos cerebrais. O exame histológico revela um foco supurativo circundado por quantidade variável de cicatrização fibrosa e infiltração por células mononucleares (linfócitos, plasmócitos, macrófagos), dependendo da cronicidade da lesão.

Características Clínicas

As manifestações de um abcesso pulmonar estão muito mais relacionadas com a bronquiectasia e incluem tosse proeminente que normalmente rende copiosa quantidade de esputo malcheiroso, purulento ou sanguinolento; ocasionalmente, ocorre hemoptise. Febre em picos e mal-estar são comuns. Baqueteamento dos dedos, perda de peso e anemia podem ocorrer. Abcessos infectantes ocorrem em 10-15% dos pacientes com carcinoma broncogênico; portanto, quando há suspeita de abcesso em pacientes idosos, deve-se considerar a presença de carcinoma broncogênico concomitante. A amiloidose secundária (Capítulo 4) pode desenvolver-se em casos crônicos. O tratamento inclui antibioticoterapia e drenagem cirúrgica, se necessário. A taxa de mortalidade geral é de 10%.

Pneumonias Crônicas

A pneumonia crônica é frequentemente uma lesão localizada e ocorre em pacientes imunocomprometidos, com ou sem envolvimento dos linfonodos regionais. Tipicamente, há uma inflamação granulomatosa bacteriana (p. ex., *M. tuberculosis*) ou fúngica. A disseminação do microrganismo causador e a piora da doença são comuns em pacientes imunocomprometidos,

como aqueles com doenças debilitantes, regimes imunossupressores ou infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (ver adiante). A tuberculose é de longe a mais importante entidade no espectro das pneumonias crônicas; a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a tubrculose cause 6% dos óbitos mundiais, *tornando-a a causa de morte mais comum resultante da infecção com um único agente etiológico*.

Tuberculose

A tuberculose é uma doença granulomatosa crônica contagiosa, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Comumente, acomete os pulmões, mas pode afetar qualquer órgão ou tecido. Tipicamente, os centros dos granulomas tuberculosos são caracterizados por *necrose de caseificação*.

Epidemiologia

A tuberculose permanece a principal causa de óbitos ao redor do mundo em pessoas privadas em termos econômicos e de saúde. Estima-se que 1,7 bilhão de pessoas estejam infectadas ao redor do mundo, sendo 8-10 milhões de novos casos e três milhões de óbitos por ano. No mundo ocidental, as mortes por tuberculose atingiram o auge em 1800, apresentando decréscimo entre os anos 1800 e 1900. Entretanto, em 1984, o declínio de novos casos estacionou abruptamente devido ao aumento na incidência de tuberculose em pacientes HIV-positivos. Desde 1992, a incidência de tuberculose em pessoas nascidas nos Estados Unidos apresenta declínio em consequência da intensa vigilância em saúde pública e profilaxia da tuberculose entre pacientes imunossuprimidos. Atualmente, estima-se que cerca de 25.000 novos casos de tubrculose ativa surjam nos Estados Unidos anualmente, com aproximadamente 40% em imigrantes de países nos quais a tuberculose é altamente prevalente.

A tuberculose prospera em condições de pobreza, aglomeração e doença debilitante crônica. Pessoas idosas são vulneráveis devido à debilidade do sistema imunológico. Nos Estados Unidos, a tuberculose é uma doença de idosos, pobres urbanos, pacientes com AIDS e membros de comunidades menores. Afro-americanos, americanos nativos, inuítes (do Alasca), hispânicos e imigrantes do sudeste da Ásia apresentam maiores taxas de ocorrência em relação àquelas de outros segmentos populacionais. *Certos estados mórbidos também aumentam o risco*: diabetes melito, linfoma tipo Hodgkin, doença pulmonar crônica (particularmente silicose), insuficiência renal crônica, má nutrição, alcoolismo e imunossupressão. Nas áreas do mundo nas quais a AIDS é prevalente, o *HIV tem se tornado o fator de risco isolado mais importante para o desenvolvimento de tuberculose*.

As condições *infecção* e *doença* devem ser diferenciadas. A infecção representa a nidação de um foco com microrganismos que podem ou não causar dano tecidual clinicamente significativo (isto é, doença). Embora outras vias de transmissão possam estar envolvidas, a maioria das infecções é adquirida diretamente de pessoa a pessoa através de gotículas oriundas de uma pessoa ativa para hospedeiros suscetíveis e dispersas no ar. Na maioria das pessoas ocorre um foco assintomático e autolimitante de infecção pulmonar; embora incomum, pode ocorrer tuberculose primária e desenvolvimento de febre e efusão pleural. Geralmente, a única evidência de infecção, se presente, é um minúsculo nódulo fibrocalcífico no local da infecção. Microrganismos podem permanecer viáveis em tais focos por décadas e, possivelmente, durante a vida do hospedeiro. Tais pacientes estão infectados, porém não apresentam doença ativa, e portanto não podem transmitir microrganismos a outras pessoas. Ainda assim, quando há debilidade do sistema imunológico pode haver reativação da infecção, com risco de tornar-se comunicável e, finalmente, da doença com risco de morte.

A infecção por *M. tuberculosis* tipicamente induz o desenvolvimento de hipersensibilidade retardada que pode ser detectada pelo teste da tuberculina (Mantoux). Após um período de 2-4 semanas após o início da infecção, a injeção intracutânea de 0,1 mL de PPD induz uma induração visível e palpável (ao menos 5 mm de diâmetro) que atinge o pico em 48-72 horas. Doses maiores de PPD são necessárias para desencadear a reação em alguns casos e, infelizmente em alguns pacientes, a dose-padrão já é suficiente para produzir uma lesão grande e necrosante. *O resultado positivo do teste cutâneo de tuberculina* significa que há hipersensibilidade mediada por células aos antígenos tuberculínicos. Entretanto, o teste não diferencia entre infecção e doença. *Doenças como certas infecções virais, sarcoidose, má nutrição, linfoma de Hodgkin, imunossupressão e (notavelmente) tuberculose ativa grave podem gerar resultados falso-negativos (anergia ao teste cutâneo)* e, portanto, constituem uma limitação do teste. Resultados falso-positivos podem advir da infecção com micobactérias atípicas.

Cerca de 80% da população em certos países da Ásia e África são tuberculina-positivos. Ao contrário, em 1980, cerca de 5-10% da população dos Estados Unidos era positiva, indicando marcada diferença nas taxas de exposição ao bacilo tuberculínico. Em geral, 3-4% das pessoas previamente não expostas adquirem tuberculose ativa durante o primeiro ano após a "conversão tuberculínica", e não mais de 15%, após. Portanto, *apenas uma pequena fração daqueles que adquirem a infecção desenvolve doença ativa.*

Etiologia

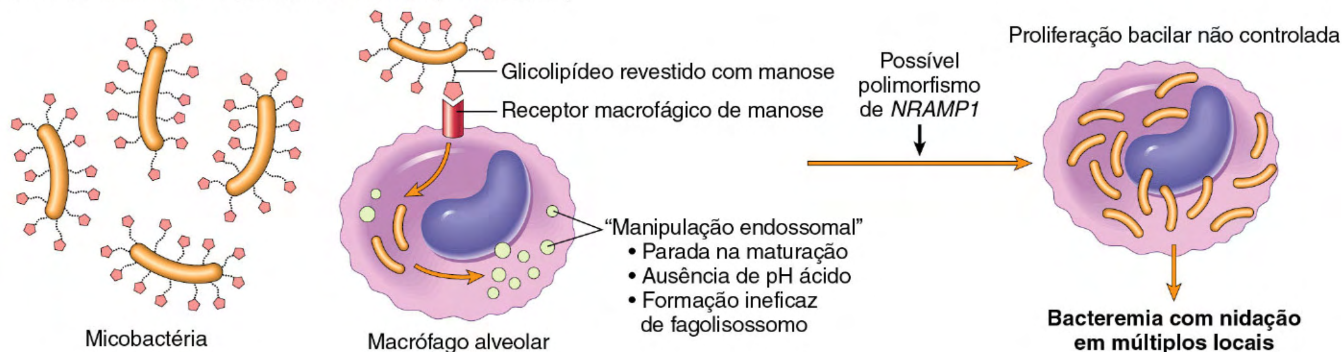
As micobactérias são bacilos delgados, álcool-ácido resistentes (isto é, possuem alto conteúdo de lipídios complexos que prontamente coram-se pela técnica de Ziehl-Neelsen [fucsina carbol] e subsequentemente resistem à descoloração). O *M. tuberculosis hominis* é o responsável pela maioria dos casos de tuberculose; o reservatório da doença é tipicamente encontrado em pessoas com doença pulmonar ativa. A trasmissão usualmente é direta e por inalação de microrganismos aerossolizados gerados por expectoração ou exposição a secreções contaminadas oriundas de pessoas infectadas. A tuberculose orofaríngea e intestinal adquirida pela ingestão de leite contaminado com *Mycobacterium bovis* é rara em nações desenvolvidas, porém ainda é observada em países portadores de bovinos leiteiros tuberculosos e naqueles com venda de leite não pasteurizado. Outras micobactérias, em especial as do *complexo Mycobacterium avium*, são muito menos virulentas em relação ao *M. tuberculosis* e raramente causam doença em pessoas imunocompetentes. Entretanto, causam doença em 10-30% dos pacientes com AIDS.

PATOGENIA

A patogenia da tuberculose nas pessoas **imunocompetentes e não expostas** está relacionada com o desenvolvimento de imunidade mediada por células que confere **resistência** ao organismo e resulta no desenvolvimento de **hipersensibilidade tecidual** aos antígenos tuberculares. As características patológicas da tuberculose, como os granulomas caseosos e as cavitações, são resultantes da hipersensibilidade destrutiva tecidual que faz parte da resposta imune parcial do hospedeiro. Uma vez que as células efetoras de ambos os processos são as mesmas, o processo também sinaliza a aquisição de imunidade pelo hospedeiro. A sequência de

eventos desde a inalação do inóculo infeccioso até a nidação do foco primário está ilustrada na Fig. 12-35, *A* e *B*, e descrita no texto a seguir.

- Uma vez que uma cepa virulenta de micobactéria ganha acesso aos endossomos dos macrófagos (um processo mediado por diversos receptores, incluindo o receptor de manose dos macrófagos e receptores de complemento que reconhecem diversos componentes da parede celular micobacteriana), o microrganismo é capaz de inibir as respostas microbicidas normais, prevenindo a fusão dos lisossomos com os vacúolos fagocíticos. A prevenção da formação dos fagossomos permite a proliferação micobacteriana não controlada. Portanto, a fase mais precoce da tuberculose (primeiras três semanas) no paciente não sensibilizado é caracterizada por proliferação bacilar no interior dos macrófagos alveolares e espaços aéreos com bacteremia e nidação de múltiplos locais. **Apesar da bacteremia, a maioria das pessoas nessa fase é assintomática ou apresenta doença similar a uma gripe discreta.**
- O perfil genético do paciente pode influenciar a evolução da doença. Em algumas pessoas com polimorfismo do gene **NRAMP1** (***n**atural **r**esistance-**a**ssociated **m**acrophage **p**rotein **1***), a doença pode progredir desse ponto sem, no entanto, uma resposta imune efetiva. O NRAMP1 é uma proteína transportadora de íon transmembrana encontrada em endossomos e lisossomos que, acredita-se, contribua para o efeito microbicida.
- O desenvolvimento de **imunidade mediada por células** ocorre aproximadamente três semanas após a exposição. Os antígenos micobacterianos processados alcançam os linfonodos de drenagem e são apresentados a linfócitos T CD4 pelas células dendríticas e macrófagos. Linfócitos T CD4+ do subtipo T_H1 capazes de secretar IFN-γ são gerados sob influência da IL-12 secretada de macrófagos.
- **O IFN-γ liberado pelos linfócitos T CD4+ do subtipo T_H1 é crucial na ativação de macrófagos.** Os macrófagos ativados, por sua vez, liberam uma variedade de mediadores e superexpressam genes com importantes efeitos inibitórios, incluindo (1) TNF, que é responsável pelo recrutamento de monócitos que sofrem ativação e diferenciação em "histiócitos epitelioides" que caracterizam a resposta granulomatosa; (2) expressão do gene de **óxido nítrico sintetase induzível** (*iNOS*), que eleva os níveis de **óxido nítrico** e a atividade antibacteriana no local da infecção; (3) geração de espécies reativas de oxigênio que podem ter atividade antibacteriana. Lembre que o óxido



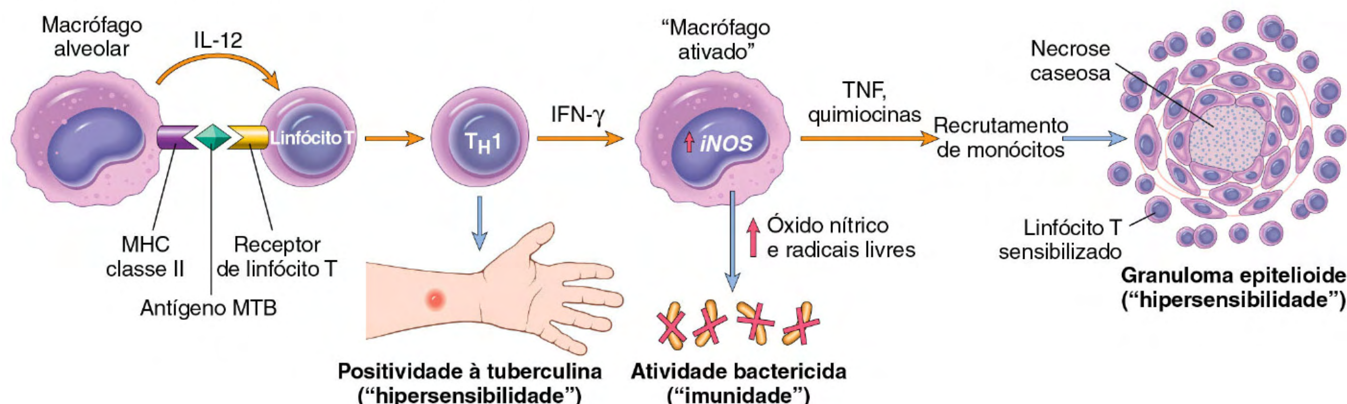


Figura 12-35 Sequência de eventos na história natural da tuberculose pulmonar primária. A sequência começa com a inalação de cepas virulentas de *Mycobacterium* e culmina no desenvolvimento de imunidade e hipersensibilidade retardada. **A,** Eventos que ocorrem nas três primeiras semanas após a exposição. **B,** Eventos após. O desenvolvimento de resistência ao microrganismo é acompanhado pela conversão positiva do teste cutâneo à tuberculina. Células e bactérias não estão em escala. IFN-γ, interferon γ; iNOS, sintetase induzível de óxido nítrico; MHC, complexo maior de histocompatibilidade; MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; *NRAMP1*, gene codificante para *natural resistance-associated macrophage protein 1*; TNF, fator de necrose tumoral.

nítrico é um potente agente oxidante que resulta na geração de intermediários reativos do nitrogênio e outros radicais livres capazes de destruição oxidativa de diversos constituintes micobacterianos compreendidos entre a parede celular até o DNA.

- Defeitos em qualquer um dos passos da resposta T_H1 (incluindo IL-12, IFN-γ, TNF ou a produção de óxido nítrico) resultam em granulomas pobremente formados, ausência de resistência e progressão da doença. Pessoas com mutações herdadas em qualquer componente da via T_H1 são extremamente suscetíveis a infecções por micobactéria.

Em resumo, a imunidade à infecção tuberculosa é primariamente mediada por células T_H1 que estimulam a atividade bactericida dos macrófagos. A resposta imune, se amplamente efetiva, apresenta um ônus adicional relacionado com a hipersensibilidade e com a destruição tecidual. Reativação da infecção ou reexposição ao bacilo em hospedeiro previamente sensibilizado resulta em mobilização rápida da reação defensiva, porém também aumenta a necrose tecidual. Assim como a hipersensibilidade e a resistência aparecem em paralelo, a perda da hipersensibilidade (indicada pela negatividade à tuberculina em paciente turbeculina-positivo) pode constituir um sinal ominoso do enfraquecimento da resistência ao microrganismo.

Tuberculose Primária

A tuberculose primária é uma forma de doença que se desenvolve em pacientes não expostos e, portanto, não sensibilizados. Pessoas idosas e pacientes profundamente imunossuprimidos podem perder a sensibilidade ao bacilo da tuberculose e desenvolver tuberculose primária mais de uma vez. Cerca de 5% desses pacientes novamente infectados adquirem doença siginificativa.

MORFOLOGIA

Nos países nos quais a tuberculose bovina e o leite infectado desapareceram, a tuberculose primária quase sempre tem início nos pulmões. Tipicamente, os bacilos inalados implantam-se nos espaços aéreos distais da porção inferior do lobo superior ou porção superior do lobo inferior, usualmente próximo à pleura. À medida que a sensibilização se desenvolve, surge o **foco de Ghon**, caracterizado por uma área de consolidação inflamatória cinza-branca, medindo 1-1,5 cm. Na maioria dos casos, o centro desse foco sofre necrose caseosa. Os bacilos da tuberculose, livres ou no interior de fagócitos, seguem via drenagem linfática para os linfonodos regionais que também sofrem caseificação. **A combinação de lesão parenquimatosa e linfonodal** é denominada complexo de Ghon (Fig. 12-36). Durante as primeiras semanas há também disseminação linfática e hematógena para outras partes do corpo. O desenvolvimento de imunidade mediada por células controla a infeção em aproximadamente 95% dos casos. Portanto, o complexo de Ghon sofre fibrose progressiva, frequentemente seguida de calcificação detectável radiologicamente (**complexo de Ranke**) e, apesar da nidação de outros órgãos, não há desenvolvimento de lesões.

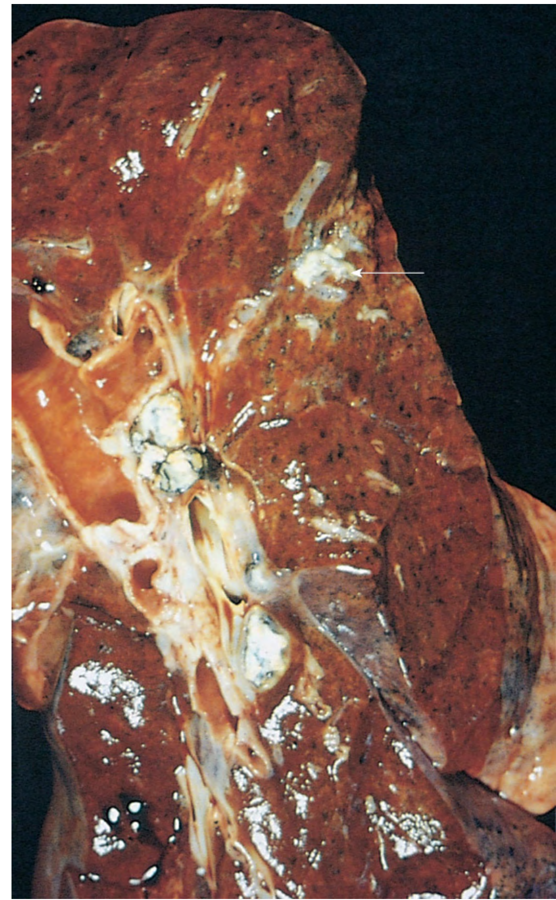


Figura 12-36 Tuberculose primária pulmonar; complexo de Ghon. O foco parenquimatoso cinza-branco (*seta*) está abaixo da pleura na porção inferior do lobo superior. Os linfonodos hilares com caseificação são visíveis à *esquerda*.

No exame histológico, os locais de envolvimento ativo são marcados por uma reação inflamatória granulomatosa característica que forma granulomas caseosos e não caseosos (Fig. 12-37, A e C), que consistem em histiócitos epitelioides e células gigantes multinucleadas.

As principais consequências da tuberculose primária (1) estão relacionadas com a indução de hipersensibilidade e aumento da resistência; (2) os focos de cicatrização podem portar bacilos viáveis por anos, talvez por toda a vida, e portanto constituir o ninho para a reativação posterior em condições de comprometimento da função imune do hospedeiro; e (3) incomumente, pode levar à *tuberculose primária progressiva*. Essa complicação ocorre em pacientes imunocomprometidos ou com diminuição inespecífica das defesas do hospedeiro, como a má nutrição em crianças e a idade em idosos. Certos grupos raciais, como os inuítes, também são mais propensos ao desenvolvimento de tuberculose primária progressiva. A incidência de tuberculose primária progressiva é particularmente alta em pacientes HIV-positivos com grau avançado de imunossupressão (isto é, contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/μL). A imunossupressão resulta em inabilidade de montar uma reação imunológica mediada por linfócitos T CD4+ capaz de conter o foco primário; uma vez que a hipersensibilidade e a resistência são quase sempre fatores concomitantes, a ausência de reação de

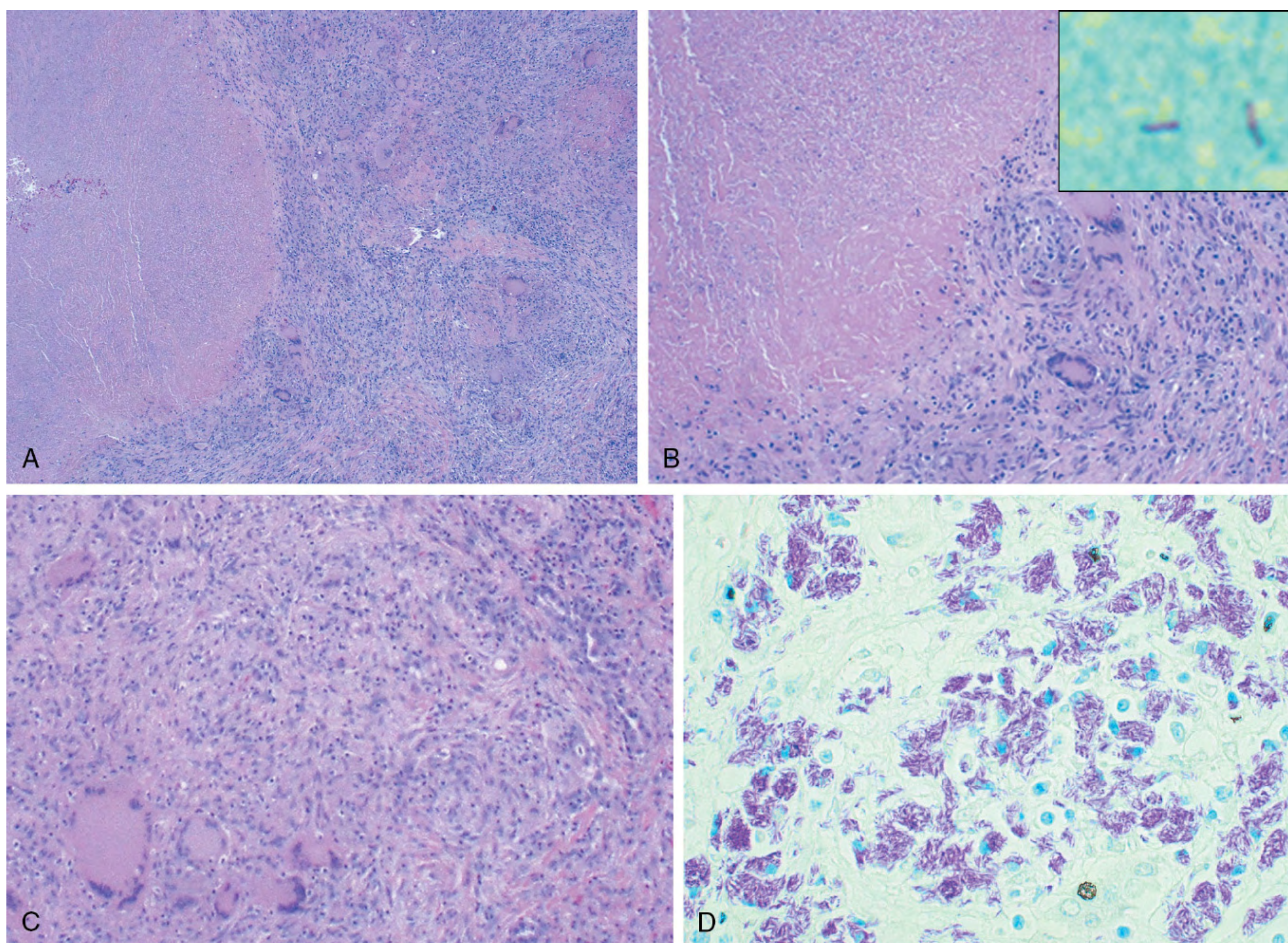


Figura 12-37 Espectro morfológico da tuberculose. **A** e **B**, Tubérculo característico no menor aumento (**A**) e no maior aumento (**B**) demonstra caseificação granular central circundada por células epitelioides e gigantes multinucleadas. Essa é a resposta usual observada em pacientes que desenvolveram resposta imune mediada por células. *Detalhe:* Coloração por corante específico demonstra raros microrganismos álcool-ácido resistentes positivos. **C,** Ocasionalmente, mesmo em pacientes imunocomprometidos, os granulomas tuberculínicos podem não demonstrar caseificação central; portanto, independentemente da presença ou ausência de necrose caseosa, é indicada a utilização de colorações especiais para microrganismos álcool-ácido resistentes nos casos em que há granulomas. **D,** Nessa amostra de um paciente imunossuprimido, podem ser observados mantos de macrófagos epitelioides preenchidos por bactérias álcool-ácido resistentes.

hipersensibilidade tecidual resulta na ausência dos granulomas caseosos característicos (*tuberculose não reativa*) (Fig. 12-37, D).

Tuberculose Secundária (Tuberculose Reativada)

A tuberculose secundária é um padrão de doença que surge em hospedeiros previamente sensibilizados. A tuberculose secundária pode surgir logo após a primária, porém, mais comumente, surge da reativação de lesões primárias dormentes muitas décadas após a infecção inicial, particularmente quando há queda na resistência do hospedeiro. Também pode surgir após a reinfecção exógena devido à queda na proteção proporcionada pela doença primária ou devido à inoculação de um grande inóculo de bacilos virulentos. Independentemente da origem do microrganismo, poucos pacientes (menos de 5%) com a doença primária desenvolvem tuberculose secundária subsequente.

Classicamente, a tuberculose pulmonar secundária localiza-se no ápice de um ou ambos os lobos superiores. A razão é obscura, porém pode estar relacionada com a alta pressão parcial de oxigênio nos ápices. O bacilo incita uma resposta tecidual rápida e marcada que tende a não se restringir ao foco. Como resultado dessa localização, os linfonodos regionais apresentam envolvimento menor nos estágios iniciais da doença quando comparada à tuberculose primária. Por outro lado, *a ocorrência de cavitação na forma secundária é rápida*, induzindo à erosão das vias aéreas e disseminação aerógena. Tais alterações tornam-se uma importante fonte de infecção, uma vez que agora o paciente produz esputo com bacilos.

A tuberculose secundária deve sempre ser uma importante consideração em pacientes HIV-positivos e que apresentem doença pulmonar. É importante destacar que, *embora exista um risco aumentado de tuberculose em todos os estágios da AIDS, as manifestações estão relacionadas com o grau de imunossupressão.* Por exemplo, pacientes com imunossupressão menos severa (contagem de linfócitos T CD4+ maiores que 300 células/mm^3) apresentam tuberculose secundária "usual" (doença apical com cavitação), enquanto aqueles com imunossupressão mais avançada (contagem de linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm^3) comportam-se clinicamente como pacientes com tuberculose primária progressiva (consolidação de lobos médios e inferiores, linfadenopatia hilar e doença não cavitária). A extensão da imunossupressão também determina a frequência do envolvimento, que chega a 10-15% em pacientes com imunossupressão mediana até mais de 50% naqueles com deficiência imune severa.

MORFOLOGIA

A lesão inicial, geralmente, é um pequeno foco de consolidação, menor que 2 cm de diâmetro, com 1-2 cm abaixo da **pleura apical**. Tais focos são nitidamente circunscritos, firmes, branco-acinzentados a amarelados, com quantidade variável de caseificação central e fibrose periférica. Em casos favoráveis, o foco inicial do parênquima sofre encapsulamento fibroso progressivo, deixando apenas cicatrizes fibrocalcificadas. Histologicamente, as lesões ativas mostram tubérculos característicos coalescentes com caseificação central. Embora os bacilos possam ser demonstrados por métodos apropriados em fases iniciais de formação de granulomas exsudativos e caseosos, é geralmente impossível achá-los mais tarde, em estágios fibrocalcificados. A tuberculose pulmonar secundária, apical, localizada, pode curar espontaneamente ou depois da terapia, resultando em fibrose, ou a doença pode progredir e se estender por várias vias diferentes.

Tuberculose pulmonar progressiva pode surgir. A lesão apical aumenta com a expansão da área de caseificação. A erosão em um brônquio evacua um centro caseoso, criando uma irregularidade, a **cavidade irregular é forrada por material caseoso** e grosseiramente circundada por tecido fibroso (Fig. 12-38). A erosão de vasos sanguíneos resulta em hemoptise. Com o tratamento adequado, o processo pode ser debelado, embora a cura por fibrose frequentemente deforme a arquitetura pulmonar. Cavidades irregulares, agora livres de necrose caseosa, podem permanecer ou colapsar na fibrose circundante. Se o tratamento é inadequado ou se as defesas do hospedeiro são prejudicadas, a infecção pode se espalhar por expansão direta, por meios de disseminação através das vias aéreas, canais linfáticos ou sistema vascular. **Doença pulmonar miliar** ocorre quando o organismo é drenado através dos ductos linfáticos, que desembocam no retorno venoso para o lado direito do coração e daí para as artérias pulmonares. Lesões individuais são focos microscópicos ou pequenos, visíveis (2 mm) de consolidação amarelo-branca espalhados através do parênquima pulmonar (a palavra *miliar* é derivada desses focos, que se assemelham a sementes de milho). Com a tuberculose pulmonar progressiva, a cavidade pleural está invariavelmente envolvida e pode desenvolver **efusões pleurais** serosas, **empiema tuberculoso** ou **pleurite fibrosa obliterante**.

Tuberculose laríngea, endotraqueal e **endobrônquica** pode se desenvolver quando material infeccioso é disseminado através dos canais linfáticos ou é expectorado. O revestimento mucoso pode ser avaliado minuciosamente, mas às vezes as lesões somente aparecem no exame microscópico.

Tuberculose miliar sistêmica segue-se quando os organismos se disseminam através do sistema arterial sistêmico para quase todos os órgãos do corpo. Os granulomas são os mesmos dos pulmões. A tuberculose miliar é mais proeminente no fígado, medula óssea, baço, suprarrenais, meninges, rins, tubas uterinas e epidídimo (Fig. 12-39).

A **tuberculose em órgão isolado** pode aparecer em qualquer órgão ou tecido semeado hematogenicamente e ser a única manifestação apresentada na tuberculose. Os órgãos tipicamente envolvidos incluem meninges (meningite tuberculosa), rins (tuberculose renal), suprarrenais, ossos (osteomielite) e tubas uterinas (salpingite). Quando as vértebras são afetadas, a condição é referida como doença de Pott. Abcessos paravertebrais seguem ao longo dos planos de tecidos e se apresentam como massa pélvica ou abdominal.

Linfadenite é a mais frequente forma de tuberculose extrapulmonar, geralmente ocorrendo na região cervical ("escrófula"). A linfadenopatia tende a ser unifocal, e a maioria dos pacientes não tem doença extranodal concorrente. Pacientes HIV-positivos, entretanto, quase sempre têm doença multifocal, sintomas sistêmicos e envolvimento pulmonar ou em outro órgão pela tuberculose ativa.

Em tempos passados, a **tuberculose intestinal** contraída pela ingestão de leite contaminado foi bastante comum como foco de tuberculose primária. Entretanto, hoje, em países desenvolvidos, a tuberculose intestinal é mais frequentemente uma complicação da tuberculose secundária avançada prolongada, secundária ao ato de engolir o material infeccioso pela tosse. Tipicamente, os organismos estão presos em agregados linfoides das mucosas dos intestinos delgado e grosso, que então desenvolvem infiltrado inflamatório, com ulceração da mucosa sobrejacente, particularmente no íleo.

Os muitos padrões de tuberculose são retratados na Figura 12-40.

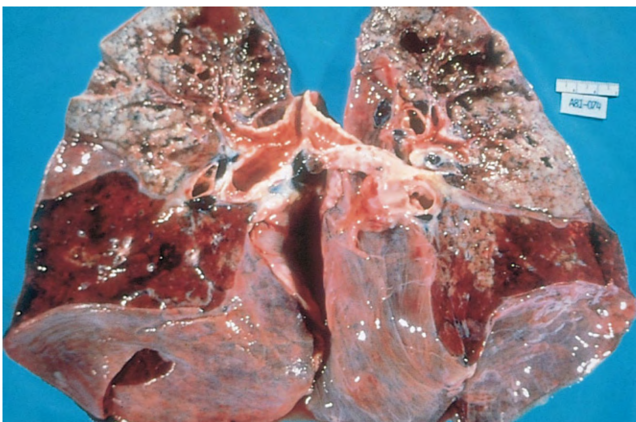


Figura 12-38 Tuberculose pulmonar secundária. As partes superiores de ambos os pulmões apresentam áreas de caseificação cinza-esbranquiçadas e de amolecimento onde se observam cavitações.

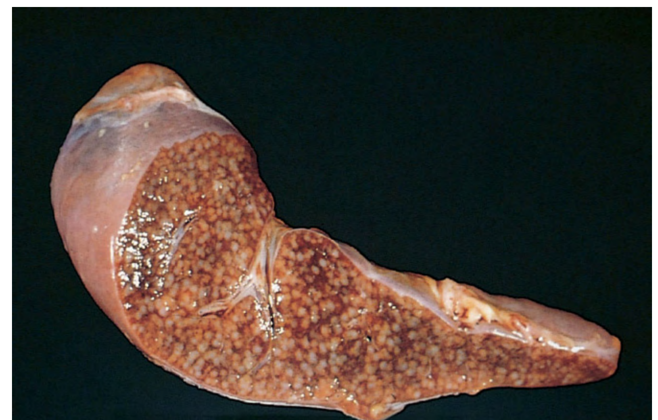


Figura 12-39 Tuberculose miliar do baço. A superfície de corte mostra numerosos granulomas cinza-esbranquiçados.

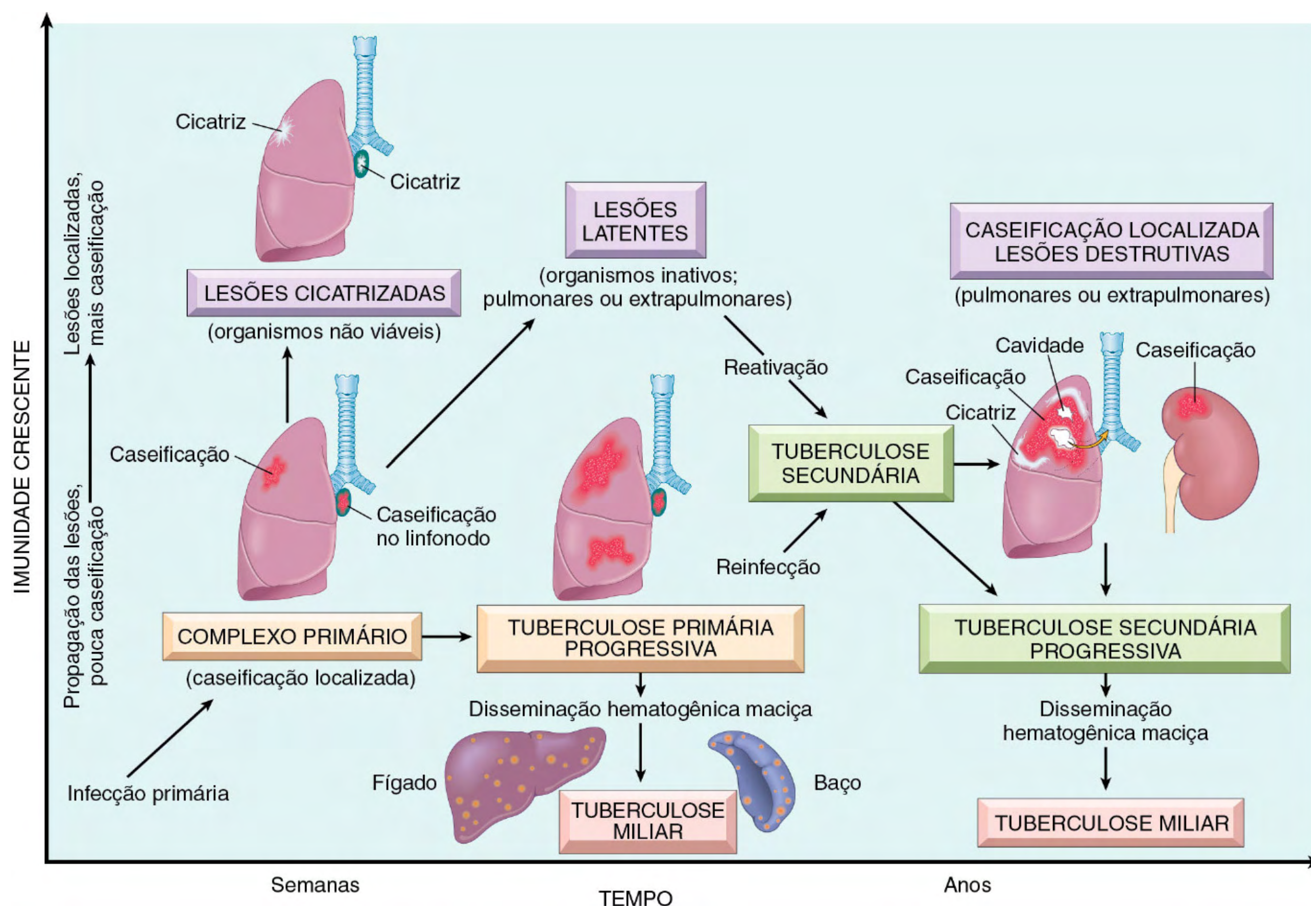


Figura 12-40 História natural e espectro da tuberculose.
(Adaptada de um esboço fornecido pelo Dr. R. K. Kumar, The University of New South Wales, School of Pathology, Sydney, Austrália.)

Características Clínicas

A tuberculose secundária localizada pode ser assintomática. Quando as manifestações aparecem, elas são geralmente *insidiosas* no começo, com desenvolvimento gradual de sinais e sintomas sistêmicos e locais. Manifestações sistêmicas provavelmente relacionadas com a liberação de citocinas por macrófagos ativos (p. ex., TNF e IL-1) frequentemente aparecem cedo no curso da doença e incluem mal-estar, anorexia, perda de peso e febre. Comumente, ocorre *febre de baixo grau*. Com o envolvimento pulmonar progressivo, aumenta a quantidade de escarros, que inicialmente se apresenta mucoide e mais tarde purulento. Quando a cavitação está presente, o escarro contém bacilos tuberculosos. Alguns graus de *hemoptise* estão presentes em cerca da metade de todos os casos de tuberculose pulmonar. A *dor pleurítica* pode resultar da extensão de infecções das superfícies pleurais. Manifestações extrapulmonares de tuberculose dependem do sistema do órgão envolvido (p. ex., salpigite tuberculosa pode se manifestar com infertilidade, meningite tuberculosa com dor de cabeça e déficits neurológicos, doença de Pott com dor nas costas e paraplegia). O diagnóstico de doença pulmonar é baseado, em parte, no histórico e nos achados radiográficos e físicos de *consolidação* ou *cavitação nos ápices dos pulmões*. Ultimamente, entretanto, *bacilos tuberculosos podem ser identificados*.

A mais comum metodologia para o diagnóstico da tuberculose continua sendo a demonstração de organismos ácido-resistentes em escarros por colorações ácido-resistentes ou pelo uso de rodamina auramina fluorescente. Culturas convencionais para micobactérias requerem 10 semanas, mas ensaios radiométricos que detectam metabolismos micobacterianos são capazes de fornecer o resultado em duas semanas. Amplificação por PCR pode ser realizada no meio líquido positivo, bem como nos cortes de tecidos para identificar micobactérias. Entretanto, a cultura permanece a modalidade diagnóstica padrão porque pode identificar ocasionais casos de PCR negativa e também permite teste de suscetibilidade a drogas. Multirresistência a drogas (MRD) é definida como resistência da micobactéria a duas ou mais drogas primárias usadas para o tratamento da tuberculose. É agora mais comumente relatada, e a WHO estima que 50 milhões de pessoas ao redor do mundo podem estar infectadas com micobactérias multirresitentes.

O prognóstico para pacientes com tuberculose geralmente é favorável se a infecção está localizada nos pulmões, mas é significativamente pior quando a doença ocorre em pessoas idosas, debilitadas ou imunossuprimidas, que possuem alto fator de risco para o desenvolvimento de tuberculose miliar, e naquelas com tuberculose multirresistente a drogas. Amiloidose pode se desenvolver em casos persistentes.

RESUMO

Tuberculose

- Tuberculose é uma doença granulomatosa crônica causada pelo *M. tuberculosis*, geralmente afetando os pulmões, mas visivelmente algum órgão extrapulmonar pode estar envolvido na infecção isolada.
- Exposição inicial a micobactérias resulta no desenvolvimento de resposta imune que confere resistência, mas também leva à hipersensibilidade (como determinada por um resultado positivo no teste da tuberculina).
- Células T CD4+ do subconjunto T_HI têm papel crucial na imunidade mediada por células contra micobactéria; mediadores de inflamação e contenção bacteriana incluem IFN-γ, TNF e óxido nítrico.
- Os achados histopatológicos da reação do hospedeiro à tuberculose em pessoas imunocompetentes são a presença de *granulomas*, geralmente com necrose caseosa central.
- A tuberculose secundária (reativação) surge em pessoas previamente expostas quando as defesas imunes do hospedeiro estão comprometidas, e usualmente se manifestam como lesões cavitárias nos ápices dos pulmões.
- A tuberculose primária progressiva e a tuberculose secundária podem resultar em infecção sistêmica, causando risco de vida com formas da doença como tuberculose miliar e meningite tuberculosa.
- O *status* de HIV-soropositivo é um fator de risco bem conhecido para desenvolvimento ou recrudescência de tuberculose ativa.

Doença Micobacteriana Não Tuberculosa

Micobactérias não tuberculosas causam mais comumente doença pulmonar localizada crônica, clinicamente identificável em pessoas imunocompetentes. Nos Estados Unidos, as cepas implicadas mais frequentemente incluem *Mycobacterium avium-intracelulare* (também chamado de complexo *M. avium*), *Mycobacterium kansasii* e *Mycobacaterium abscessus*. É comum em infecções micobacterianas não tuberculosas a manifestação de doença cavitária do lobo superior, mimetizando tuberculose, especialmente em pacientes com longa história de tabagismo ou alcoolismo abusivo. Doença pulmonar crônica concomitante (COPD, fibrose cística, pneumoconiose) está frequentemente presente.

Em *pessoas imunossuprimidas* (primariamente pacientes HIV-soropositivos), a infecção pelo complexo *M. avium* se manifesta como doença disseminada, associada a sinais e sintomas sistêmicos (febre, sudorese noturna, perda de peso). Hepatoesplenomegalia e linfadenopatia são comuns, significando envolvimento do sistema fagocítico mononuclear pelo patógeno oportunista, com sintomas gastrointestinais, como diarreia e má absorção. Envolvimento pulmonar é frequentemente indistinguível de tuberculose em paciente com AIDS. Infecção disseminada pelo complexo *M. avium* tende a ocorrer no curso clínico tardio, quando a contagem de CD4+ cai abaixo de 100 células/μL. Por isso, o exame do tecido geralmente não revela granulomas, mas, em vez disso, histiócitos espumosos "recheados" com micobactérias são vistos.

Histoplasmose, Coccidioidomicose e Blastomicose

Infecções causadas por fungos dimórficos, que incluem *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* e *Blastomyces dermatitidis*, manifestam envolvimento pulmonar, mais comumente visto em pacientes imunocompetentes, ou doença disseminada em pessoas imunocomprometidas. Respostas imunes mediadas por células T são essenciais para conter a infecção, então pessoas com HIV são mais inclinadas para doença sistêmica. Em parte por causa da sobreposição de suas apresentações clínicas, as doenças infecciosas causadas por esses três fungos dimórficos serão discutidas juntas nesta seção.

Epidemiologia

Cada fungo dimórfico tem distribuição geográfica típica como segue:

- *H. capsulatum*: Esse fungo é endêmico em Ohio e nos vales do rio Mississipi central e ao longo dos Montes Apalachies no sudeste dos Estados Unidos. O solo quente e úmido, enriquecido com excrementos de morcegos e pássaros, fornece o meio ideal para o crescimento de formas de micélio, que produzem esporos infecciosos.
- *C. immitis*: Esse organismo é endêmico no sudoeste e nas regiões do extremo oeste dos Estados Unidos, particularmente em San Joaquin Valley, na Califórnia, onde a infecção por *C. immitis* é conhecida como "febre do vale".
- *B. dermatitidis*: A área endêmica é restrita nos Estados Unidos às áreas de sobreposição, como aquelas em que se encontra a histoplasmose.

MORFOLOGIA

As formas leveduriformes são bastante distintas, o que ajuda na identificação de fungos individuais nas secções de tecidos:

- *H. capsulatum*: redondo a oval, formas leveduriformes pequenas medindo 2-5 μm de diâmetro (Fig. 12-41, A).
- *C. immitis*: paredes espessas, esféricas e sem brotamentos, 20-60 μm de diâmetro, frequentemente preenchidas com pequenos endósporos (Fig. 12-41, B)
- *B. dermatitidis*: redondo a oval e maior que *Histoplasma* (5-25 μm de diâmetro); reproduzido por ampla base de brotamentos característica (Fig. 12-41, C e D)

Características Clínicas

As manifestações clínicas podem assumir as formas de (1) *infecção pulmonar* (*primária*) *aguda,* (2) *doença pulmonar* (*granulomatosa*) *crônica* ou (3) *doença miliar disseminada.* Os nódulos pulmonares primários, compostos de agregados de macrófagos recheados com organismos, são associados a lesões similares nos linfonodos regionais. Essas lesões evoluem para pequenos granulomas completos com células gigantes, podem desenvolver necrose central e, mais tarde, fibrose e calcificação. *A semelhança com tuberculose primária é impressionante,* e a diferenciação requer identificação de formas leveduriformes (mais bem vistas com colorações de prata). Os sintomas e sinais clínicos assemelham-se àqueles de síndrome "gripal", mas frequentemente autolimitados. No hospedeiro vulnerável, a doença pulmonar cavitária crônica se desenvolve principalmente no lobo superior, lembrando a forma secundária da

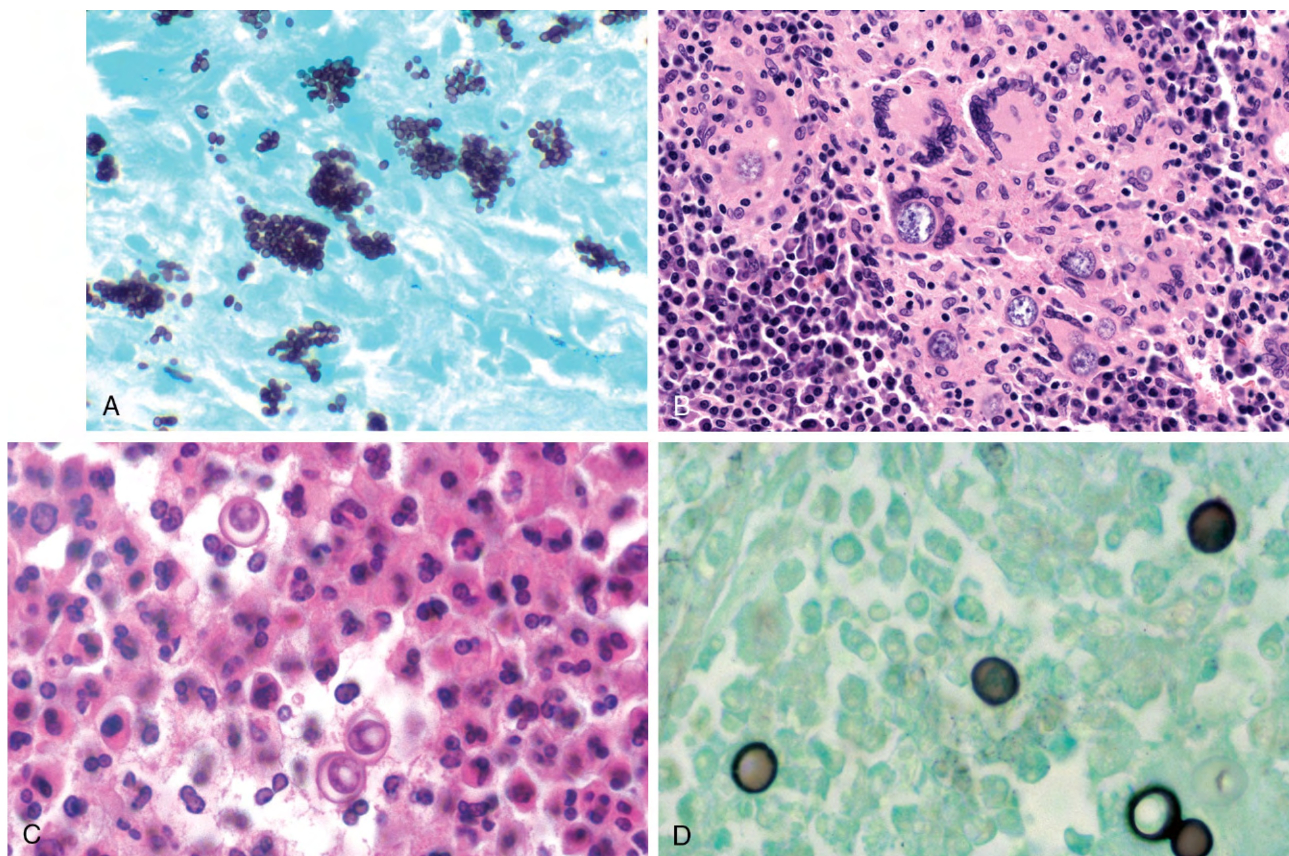


Figura 12-41 **A,** Estruturas leveduriformes de *Histoplasma capsulatum* preenchem fagócitos no linfonodo de paciente com histoplasmose disseminada (coloração pela prata). **B,** Coccidioidomicose com esférulas intactas dentro de células gigantes multinucleadas. **C,** Blastomicose, com fungos arredondados, maiores que os neutrófilos. Observe a parede espessa característica e o núcleo (não vistos em outros fungos). **D,** Coloração pela prata destaca a brotação de base ampla vista em *Blastomyces immitis*.

tuberculose. Não é raro para esses fungos dar origem a lesões peri-hilares em massa, que se assemelham radiologicamente ao carcinoma bronocogênico. Nesse estágio, as manifestações podem incluir tosse, hemoptise ou mesmo dispneia e dor no peito.

Em crianças e adultos imunocomprometidos, particularmente aqueles com infecção pelo HIV, a doença disseminada (análoga à tuberculose miliar) pode se desenvolver. Nessas condições, não há granulomas bem formados. Em vez disso, coleções focais de fagócitos recheados com formas leveduriformes são vistas dentro de células do sistema fagocítico mononuclear, incluindo fígado, baço, linfonodos, tecido linfoide do trato gastrointestinal e medula óssea. Suprarrenais e meninges podem também estar envolvidas e, na minoria dos casos, úlceras se formam no nariz e na boca, na língua ou na laringe. A doença disseminada é uma doença febril agitada marcada por hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia e trombocitopenia. A infecção cutânea por organismos *Blastomyces* disseminados frequentemente induz hiperplasia epitelial marcante, que pode ser confundida com carcinoma de células escamosas.

Pneumonia em Hospedeiro Imunocomprometido

A aparência do infiltrado pulmonar e os sinais de infecção (p. ex., febre) são algumas das mais comuns e sérias complicações em uma pessoa quando os sistemas de defesa e imune são suprimidos pela doença, seja por transplante de órgãos, seja por terapia antitumoral ou por irradiação. Há uma ampla variedade de patógenos chamados oportunistas, uma vez que muitos deles raramente causam infecção em pessoas normais, mas podem ser agentes infecciosos dessas pneumonias e, frequentemente, mais de um agente está envolvido. Alguns patógenos pulmonares mais comuns são (1) os agentes bacterianos *P. aeruginosa*, *Mycobacterium* spp., *L. pneumophila* e *Listeria monocytogenes;* (2) os agentes virais citomegalovírus e herpesvírus; e (3) os agente fúngicos *P. jiroveci*, *Candida* spp., *Aspergillus* spp. e *Cryptococcus neoformans*.

Infecções por Citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV), um membro da família dos herpesvírus, pode produzir uma variedade de manifestações de doença, dependendo da idade do hospedeiro infectado e, principalmente, do seu *status* imunitário. As células infectadas pelo vírus exibem gigantismo de núcleo e citoplasma. No interior do núcleo há uma inclusão alargada rodeada por halo claro (“olho de coruja”), que dá nome à forma clássica da doença sintomática que ocorre em neonatos — doença de inclusão citomegálica. Embora a doença de inclusão citomegálica clássica envolva muitos órgãos, infecções pelo CMV são discutidas aqui, uma vez que a pneumonia por CMV é um sério problema em adultos imunossuprimidos, particularmente pacientes com AIDS e receptores de transplante alogênico de medula óssea.

A transmissão de CMV pode ocorrer por vários mecanismos, dependendo da idade do grupo afetado:

- Um feto pode ser infectado por via transplacentária pela mãe com infecção reativada ou recentemente adquirida (infecção por CMV *congênita*).
- O vírus pode ser transmitido para o bebê através de secreções cervicais e vaginais no nascimento ou depois, através do leite da mãe com infecção ativa, durante a amamentação (infecção por CMV *perinatal*).
- As crianças, especialmente em creches, podem adquirir a infecção através da saliva. Essas crianças infectadas podem transmitir prontamente o vírus aos seus pais.
- Em pacientes maiores de 15 anos, a rota venérea é a forma de transmissão dominante, mas também pode ocorrer através do contato com secreções respiratórias e pela rota fecal-oral.
- Transmissão iatrogênica pode ocorrer em qualquer idade através do transplante de órgãos ou transfusão sanguínea.

MORFOLOGIA

Histologicamente, verifica-se o aumento característico da célula. Nos órgãos glandulares, as células epiteliais parenquimatosas podem ser afetadas; no cérebro, os neurônios; nos pulmões, os macrófagos alveolares, células epiteliais e endoteliais; e nos rins, o epitélio tubular e as células endoteliais glomerulares. **As células afetadas apresentam-se notadamente aumentadas e frequentemente exibem diâmetro de 40 μm, além de polimorfismo nuclear e citoplasmático.** Inclusões basofílicas intranucleares proeminentes abrangendo metade do diâmetro nuclear apresentam-se geralmente rodeadas por um halo claro paralelo à membrana nuclear (Fig. 12-42). Pequenas inclusões basofílicas também podem ser vistas no citoplasma dessas células.

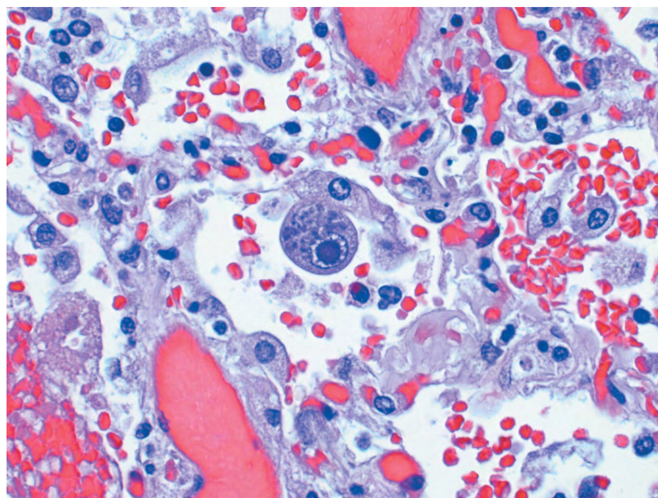


Figura 12-42 Infecção pulmonar por citomegalovírus. Célula hipertrófica exibindo típica inclusão nuclear e múltiplas inclusões citoplasmáticas.

Mononucleose por Citomegalovírus

Em crianças saudáveis e adultos, a doença é quase assintomática. Pesquisas ao redor do mundo demonstram que 50-100% dos adultos apresentam anticorpos anti-CMV, indicando exposição prévia ao agente. A mais comum *manifestação clínica da infecção pelo CMV* em indivíduos imunocompetentes é similar à infecção por mononucleose, com febre, linfocitose atípica, linfadenopatia e hepatomegalia acompanhada de função hepática anormal, sugerindo discreta hepatite. Muitos pacientes recuperam-se da mononucleose sem nenhuma sequela, embora a excreção do vírus continue a ocorrer por meses a anos. Independentemente da presença ou ausência dos sintomas após a infecção, a pessoa infectada torna-se soropositiva por toda a vida. O vírus permanece latente nos leucócitos, que são seu maior reservatório.

Infecção pelo Citomegalovírus em Pessoas Imunossuprimidas

A imunossupressão pela infecção CMV ocorre mais frequentemente em receptores de transplantes (como coração, fígado, rins, pulmões ou células-tronco alogênicas) e em pacientes com AIDS, seja por infecção primária, seja por reativação do vírus latente. O CMV é o patógeno oportunista mais comumente associado à AIDS.

Em todas as formas graves, em que há risco de vida, a infecção disseminada pelo CMV primeiramente afeta os pulmões (pneumonia), trato gastrointestinal (colite) e retina (retinite); o sistema nervoso usualmente é poupado. Na pneumonia, desenvolve-se infiltrado intersticial mononuclear com focos de necrose, acompanhado de grandes células exibindo inclusões. Esse quadro pode progredir para síndrome da angústia respiratória aguda (SARA). Podem ainda se desenvolver necrose intestinal e ulceração extensa, com formação de "pseudomembrana" (Capítulo 14) e diarreia debilitante. Retinite por CMV é de longe a forma mais comum de doença oportunista na infecção por CMV, podendo ocorrer solitária ou com envolvimento dos pulmões e do trato intestinal. O diagnóstico de infecção pelo CMV é realizado mediante a identificação de inclusões virais em cortes teciduais, cultivo viral, elevação dos títulos de anticorpos anti-CMV e exame de PCR para detecção do DNA viral, sendo que o último revolucionou o monitoramento de pacientes transplantados.

Pneumonia por Pneumocystis

O *P. jiroveci* (anteriormente conhecido como *P. carinii*) é um agente patógeno oportunista inicialmente considerado um protozoário, mas atualmente é classificado como um fungo. Evidências sorológicas indicam que todas a pessoas são expostas durante os primeiros anos de vida, mas a maioria das infecções permanece latente. A reativação da infecção com manifestação clínica da doença ocorre quase exclusivamente em pessoas imunossuprimidas. De fato, o *P. jiroveci* é uma causa extremamente comum de infecção em pacientes com AIDS, além de causar infecção severa em crianças malnutridas e pessoas imunossuprimidas (especialmente após transplantes e quimioterapia por citotóxicos ou corticoesteroides). Em pacientes com AIDS, o risco de infecção por *P. jirovecci* aumenta em proporção inversa à contagem de CD4 + ; com contagem menor que 200 células/μL, há grande risco de aquisição da doença. A infecção por *Pneumocytis* é, na maioria, restrita aos pulmões, onde produz pneumonia intersticial.

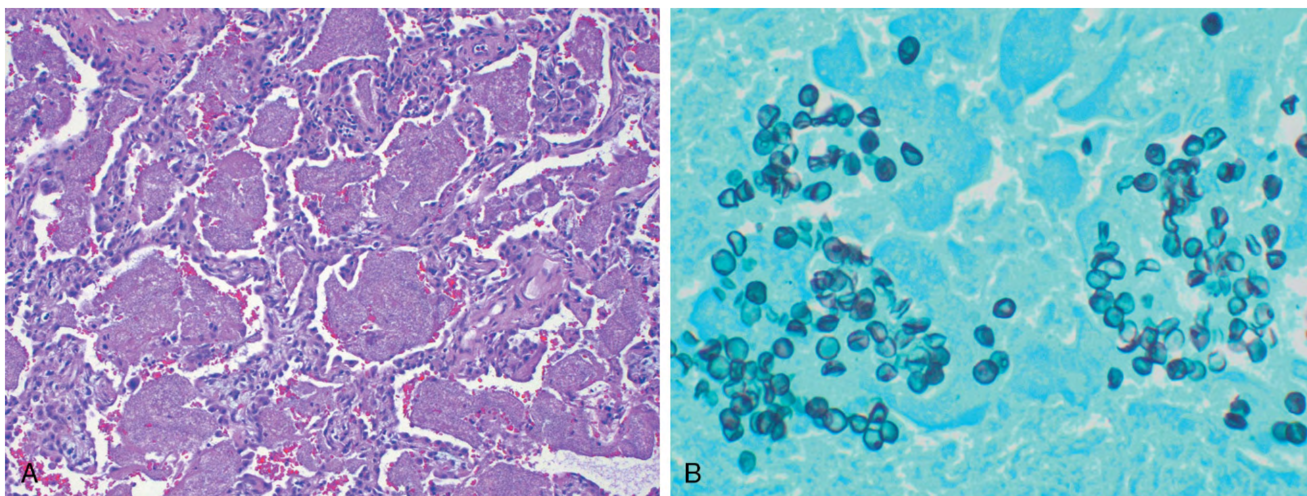


Figura 12-43 Pneumonia por *Pneumocystis*. **A**, Os alvéolos são preenchidos por exsudato acelular e espumoso. **B**, Coloração pela prata demonstra cistos rendondos ou em taça característicos em meio ao exsudato.

MORFOLOGIA

Microscopicamente, o pulmão apresenta áreas **intra-alveolares espumosas, com exsudato eosinofílico** quando corado pela hematoxilina e eosina (aspecto de algodão-doce — Fig. 12-43, A). Os septos apresentam-se espessados por edema e infiltrado mononuclear. Colorações especiais são requeridas para visualização do agente. A coloração das secções teciduais pela prata revela cistos medindo 4-10 μm de diâmetro, muitas vezes com corpúsculos intracísticos, mas sem brotamentos, no exsudato alveolar (Fig. 12-43, B).

O diagnóstico de pneumonia por *Pneumocystis* deve ser considerado em pacientes imunossuprimidos com sintomatologia respiratória e características anormais na radiografia de tórax. Febre, tosse seca e dispneia ocorrem em 90-95% dos pacientes. Evidências radiográficas de infiltrado peri-hilar são típicos. Hipóxia é frequentemente observada, e alguns estudos demonstram que há restrição da capacidade respiratória do pulmão afetado. O método mais sensível e eficaz para diagnóstico é a identificação do microrganismo pela imunofluorescência em amostras de escarro e lavado broncoaveolar. Se o tratamento é iniciado antes da difusão do microrganismo, as perspectivas de cura são boas; entretanto, alguns organismos residuais podem tornar-se persistentes, particularmente em pacientes com AIDS. Nesses casos, as recaídas são comuns, a menos que a imunodeficiência seja corrigida ou seja realizada terapia profilática.

Infecções Fúngicas Oportunistas

Candidíase

Candida albicans é o mais comum causador de doença fúngica. A *Candida* é habitante normal da cavidade oral, trato gastrointestinal e vagina de muitas pessoas. Portanto, a candídiase sistêmica (com pneumonia associada) é uma doença restrita a pacientes imunossuprimidos. As manifestações de infecção por *Candida* spp. são descritas nesta seção.

MORFOLOGIA

Histologicamente, a *C. albicans* apresenta estrutura leveduriforme (blastoconídeo), pseudo-hifa e hifa verdadeira (Fig. 12-44, A). As pseudo-hifas são um importante indicativo diagnóstico de *C. albicans* e representam brotamentos da levedura com constrição das extremidades, simulando uma hifa verdadeira. Os organismos podem ser visualizados nas colorações rotineiras de HE, mas outros "corantes para fungo" (prata metenamina de Gomori, ácido periódico de Schiff) podem ser usados para melhorar a visualização do patógeno.

Características Clínicas

A candidíase pode envolver membranas mucosas, pele e órgãos viscerais (candidíase invasiva).

- A mais comum apresentação da candidíase ocorre na infecção da superfície mucosa da cavidade oral (sapinho). A proliferação do fungo cria uma superfície branco-acinzentada, com aspecto de pseudomembrana, contendo muitos organismos e restos inflamatórios. A mucosa apresenta-se hiperêmica e inflamada. Essa forma de candidíase é comumente vista em recém-nascidos, pacientes debilitados, crianças tratadas com corticoesteroides e após o uso duradouro de antibióticos que destroem a microflora competitiva da cavidade oral. O grupo de maior risco inclui pacientes HIV-positivos. Pacientes com infecção oral não associadas à imunossupressão óbvia devem ser avaliados para HIV.
- A vaginite por *Candida* é uma forma extremamente comum de infecção vaginal nas mulheres, especialmente nas diabéticas, grávidas ou nas que fazem uso de contraceptivos orais.
- A esofagite por *Candida* é comum em pacientes com AIDS e nos portadores de neoplasias hematolinfoides malignas. Esses pacientes apresentam disfagia (dor ao engolir) e dor retroesternal. A endoscopia demonstra placas brancas e pseudomembranosas semelhantes às encontradas na cavidade oral.

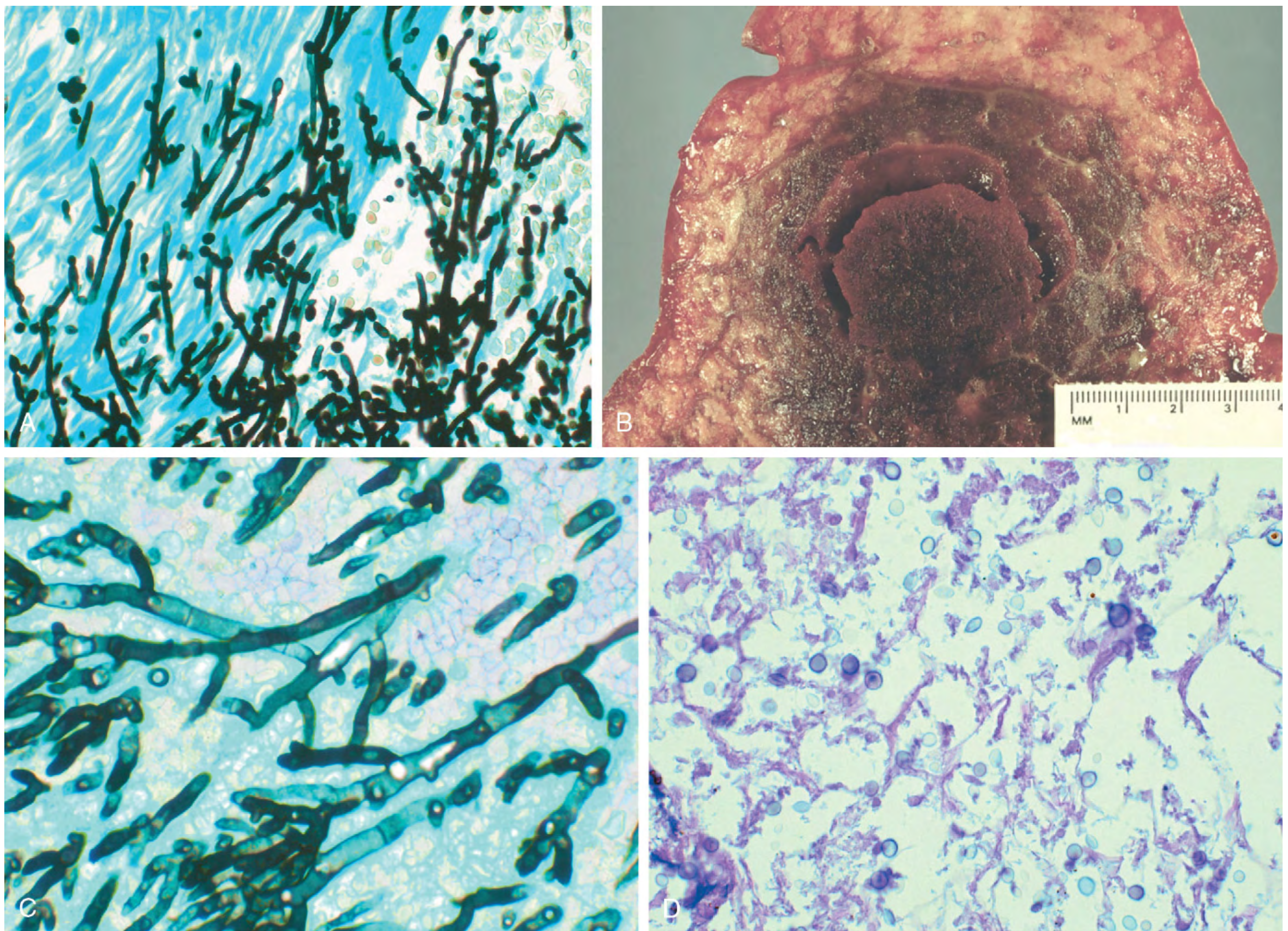


Figura 12-44 Morfologia das infecções fúngicas. **A**, A *Candida* apresenta pseudo-hifas e leveduras com brotamentos (coloração pela prata). **B**, Aspergilose pulmonar invasiva (aparência macroscópica) em paciente receptor de transplante de medula óssea**. C**, Coloração pela prata metenamina de Gomori, mostrando septação das hifas e brotamentos em ângulo agudo, compatível com *Aspergillus*. **D**, *Cryptococcus* no pulmão de paciente com AIDS. Os microrganismos apresentam tamanhos variados.
(Cortesia do Dr. Dominick Cavuoti, Departmento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

- A candidíase cutânea pode manifestar-se de diferentes formas, incluindo infecções ungueais (*onicomicose*), periungueais (paroníquia), do folículo piloso (*foliculite*), da pele intertriginosa, como axilas úmidas ou entre os dedos das mãos e dos pés (*intertrigo*), do prepúcio (*balanite*). Assaduras frequentemente estão associadas à candidíase cutânea em lactentes, principalmente nas regiões onde a pele mantém contato com a umidade da fralda.
- A candidíase mucocutânea crônica é uma doença refratária que afeta superfícies mucosas, pele, cabelos e unhas, e está associada a defeitos na defesa pelos linfócitos T. Condições associadas incluem endocrinopatias (mais comumente hipoparatireoidismo e doença de Addison) e a presença de autoanticorpos. Candidíase disseminada é rara nessa doença. Recentemente descobriu-se que um subgrupo de células T CD4 + , o T_H17, desempenha um papel fundamental na defesa contra a *Candida* e outros agentes micóticos. Pacientes com mutações afetando T_H17 são altamente sensíveis à candidíase mucocutânea severa (p. ex., "síndrome de Job").
- A candidíase invasiva implica a disseminação hematogênica do organismo com acometimento de vários órgãos e tecidos. Achados comuns incluem (1) abcessos renais, (2) abcessos no miocárdio e endocardite, (3) envolvimento cerebral (comumente meningite, mas ocorrem microabcessos parenquimatosos), (4) endoftalmite (alguma estrutura ocular pode estar envolvida), (5) abcessos hepáticos e (6) pneumonia por *Candida*, que geralmente se manifesta como infiltrado nodular bilateral, semelhante à pneumonia por P*neumocystis* (ver anteriormente). Pacientes com leucemia aguda, que se apresentam severamente leucopênicos após quimioterapia, estão particularmente inclinados ao desenvolvimento de doença sistêmica. A endocardite por *Candida* é a endocardite fúngica mais comum, e usualmente ocorre em indivíduos portadores de próteses valvares ou usuários de drogas endovenosas.

Criptococose

A criptococose, causada pelo *C. neoformans*, raramente ocorre em pessoas saudáveis. Manifesta-se quase exclusivamente como doença oportunista em pacientes imunossuprimidos, particularmente portadores de AIDS e de neoplasias hematolinfoides.

MORFOLOGIA

O fungo apresenta de 5-10 µm de diâmetro, possui espessa cápsula gelatinosa e reproduz-se por brotamento (Fig. 12-44, D). Ao contrário da infecção por *Candida*, não são visualizadas pseudo-hifas ou hifas verdadeiras. **A cápsula é bastante importante para o diagnóstico**: (1) no HE, a cápsula se apresenta como um "halo" claro que pode ser visto rodeando o fungo. Tinta da Índia ou coloração pelo ácido periódico de Schiff evidenciam o microrganismo. (2) Os antígenos polissacarídeos da cápsula são o substrato para o teste de aglutinação em látex, que demonstra positividade em 95% dos pacientes infectados com o microrganismo.

Características Clínicas

A criptococose humana usualmente se manifesta como doença pulmonar, do sistema nervoso central ou disseminada. O *Cryptococcus* é provavelmente adquirido a partir da inalação de material contaminado, do solo ou de excrementos de aves. A infecção inicialmente se restringe aos pulmões e mais tarde se dissemina para outros sítios, particularmente meninges. Os locais afetados são caracterizados por resposta tecidual que varia de proliferação de organismos gelatinosos com mínima ou nenhuma resposta inflamatória (pacientes imunodeprimidos) a resposta inflamatória granulomatosa (pacientes mais responsivos). Em indivíduos imunossuprimidos, o organismo cresce como massa gelatinosa nas meninges ou por expansão nos espaços perivasculares de Virchow-Robin, produzindo as chamadas "lesões em bolha de sabão".

Fungos do Mofo

Mucormicose e *aspergilose* invasiva são infecções incomuns, quase sempre limitadas a indivíduos imunossuprimidos, particularmente aqueles que apresentam neoplasia hematolinfoide ou neutropenia profunda, ou ainda aqueles submetidos à terapia corticosteroide ou transplante alogênico de células-tronco.

MORFOLOGIA

A mucormicose é causada por um grupo de fungos conhecido como zigomicetos. Suas hifas são **não septadas**, com brotamentos em ângulo reto. Em contraste, as hifas de *Aspergillus* são **septadas** e mantêm seus brotamentos em ângulos agudos (Fig. 12-44, *C*). *Rhizopus* e *Mucor* são dois fungos de importância médica dentro dos grupos dos zigomicetos. Tanto os Aspergillus como os zigomicetos induzem uma reação supurativa, às vezes granulomatosa, com **predileção por invadir a parede dos vasos sanguíneos, causando necrose vascular e infarto.**

Características Clínicas

Na *murcomicose rinocerebral* e *pulmonar*, os zigomicetos têm propensão por colonizar a cavidade, bem como os seios nasais, a partir dos quais se espalham por extensão direta para o cérebro, órbita e outras estruturas da cabeça e do pescoço. Pacientes com diabetes estão mais propensos ao desenvolvimento de uma forma invasiva fulminante de mucormicose rinocerebral. A doença pulmonar pode apresentar-se localizada (p. ex., lesões cavitárias) ou difusa com padrão miliar.

A *aspergilose invasiva* ocorre quase exclusivamente em pacientes imunossuprimidos. O fungo se localiza preferencialmente nos pulmões e se manifesta como pneumonia necrosante (Fig. 12-44, B). A disseminação sistêmica, especialmente para o cérebro, é uma complicação frequentemete fatal.

A *aspergilose broncopulmonar alérgica* ocorre em pacientes com asma que desenvolvem sintomatologia exacerbada causada por hipersensibilidade tipo I contra o crescimento fúngico nos brônquios. Alguns pacientes desenvolvem eosinofilia e anticorpos circulantes contra *Aspergillus*.

A formação do *aspergiloma* ("bola fúngica") ocorre por colonização fúngica de cavidades pulmonares preexistentes (p.ex., ectasia brônquica, cistos pulmonares ou lesões cavitárias pós-tuberculose). Essas massas podem atuar como válvulas, ocluindo a cavidade e predispondo o paciente a infecções e hemoptise.

Doença Pulmonar e Vírus da Imunodeficiência Humana

As doenças pulmonares continuam a ser os maiores contribuidores para a mortalidade de pessoas infectadas com HIV. Embora o uso de potentes agentes antirretrovirais e tratamento profilático tenha diminuído a incidência de infecções e melhorado os resultados, a multiplicidade de entidades envolvidas na doença torna seu diagnóstico e tratamento um desafio.

- Apesar da ênfase dada às doenças pulmonares oportunistas, as infecções respiratórias causadas por bactérias são uma das mais sérias desordens pulmonares na infecção pelo HIV. Os principais microrganimos envolvidos nessa infecção são *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* e bastonetes gram-negativos. Pneumonias bacterianas em pacientes com HIV são mais comuns, mais graves e mais frequentemente associadas a bacteremia do que as infecções em pacientes sem HIV.
- Nem todos os infiltrados pulmonares em pessoas com HIV são infecciosos. Com frequência, ocorre uma série de doenças não infecciosas, incluindo sarcoma de Kaposi (Capítulos 4 e 9), linfoma pulmonar não Hodgkin (Capítulo 11) e neoplasias malignas primárias de pulmão, e devem ser excluídas.
- *A contagem de células CD4+ muitas vezes é útil para estreitar o diagnóstico diferencial.* Como regra de ouro, infecções bacterianas e tuberculosas demonstram maiores contagens de células CD4+ (maior que 200 células/mm^3). A pneumonia por *Pneumocystis* usualmente evidencia contagem de CD4+ menor que 200 células/mm^3, enquanto infecções por CMV e pelo complexo *M. avium* são incomuns até em estágios tardios de imunossupressão (contagem de células CD4+ menores que 50 células/mm^3).

Finalmente, um importante ponto é que as doenças pulmonares em pessoas infectadas pelo HIV podem resultar de mais de uma causa, e até mesmo patógenos comuns podem ser responsáveis pela doença com manifestações atípicas.

TUMORES PULMONARES

Embora os pulmões sejam considerados sítios frequentes de metástases de tumores extratorácicos, o câncer primário de pulmão também é uma doença comum. *Grosso modo*, 95% dos tumores pulmonares são carcinomas e apenas 5% constituem uma miscelânea de outras neoplasias, que incluem carcinoides, tumores mesenquimais malignos (p. ex., fibrossarcomas,

leiomiossarcomas), linfomas e pequena quantidade de lesões benignas. O mais comum tumor benigno é o hamartoma, que se apresenta como lesão esférica, pequena (3-4 cm), visualizada ao exame radiográfico de tórax como lesão em moeda. O hamartoma comumente é constituído por cartilagem madura, associada a tecido adiposo, tecido fibroso e vasos sanguíneos em variada proporção. Anormalidades citogenéticas clonais têm sido demonstradas, indicando tratar-se de neoplasia benigna.

Carcinomas

Os carcinomas de pulmão (também conhecidos como "câncer de pulmão") são sem dúvida a mais importante causa de morte por câncer nos países industrializados. Por muito tempo, os carcinomas de pulmão ocuparam essa posição, sendo responsáveis por um terço das mortes por câncer entre os homens, e nos últimos anos têm se tornado a principal causa de óbito por neoplasia também entre as mulheres, nos Estados Unidos. A American Cancer Society estima que, em 2011, tenha havido cerca de 221.100 novos casos de câncer de pulmão e cerca de 156.900 mortes. A sua incidência entre os homens tem caído gradativamente, mas continua aumentando entre as mulheres, com maior número de óbitos por câncer de pulmão do que por câncer de mama, desde 1987. Esses dados refletem, sem dúvida, a relação causal entre o tabagismo e o câncer de pulmão. O pico de incidência da doença ocorre em pessoas entre 50-60 anos de idade. No momento do diagnóstico, mais de 50% dos pacientes já apresentam metástases a distância e cerca de 25% têm células tumorais em linfonodos regionais. O prognóstico do câncer de pulmão é sombrio: 16% dos pacientes apresentam taxa de sobrevida de cinco anos, valor que pouco mudou ao longo dos últimos 30 anos. Mesmo quando se trata de doença restrita aos pulmões, apenas 45% dos pacientes apresentam taxa de sobrevida de cinco anos.

Os quatro principais tipos histológicos de carcinoma de pulmão são adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de pequenas células e carcinoma de grandes células (Tabela 12-7). Em alguns casos pode haver combinação de diferentes tipos histológicos (p. ex., carcinoma de pequenas células e adenocarcinoma). Dentre esses tipos, o carcinoma de células escamosas e o de pequenas células demonstram maior associação ao tabagismo. Possivelmente devido a mudanças no consumo de cigarros nos últimos anos nos Estados Unidos, o adenocarcinoma tem substituído o carcinoma de células escamosas como a neoplasia pulmonar primária mais comum. Os adenocarcinomas também são de longe o tumor primário mais comum em mulheres, em não fumantes e em pessoas abaixo de 45 anos.

- Até recentemente, os carcinomas de pulmão eram classificados em dois grandes grupos: câncer de pulmão de células pequenas (CPCP) e câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP), com o último incluindo adenocarcinomas, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células.
- *A principal razão para essa antiga divisão é que virtualmente todos os CPCP apresentam metástase no momento do diagnóstico e, por isso, não são curáveis por cirurgia. Portanto, são mais bem tratados por quimioterapia, com ou sem radioterapia*. Em contraste, os CPCNP são mais propensos à ressecção cirúrgica, uma vez que respondem pobremente à quimioterapia; entretanto, novas terapias estão disponíveis e têm como alvo os genes mutados presentes em vários tipos de CPCNP, principalmente em adenocarcinomas. Assim, os CPCNP podem ser mais bem classificados com base no seu tipo histológico e subtipos moleculares.

Tabela 12-7 Classificação Histológica dos Tumores Pulmonares Epiteliais Malignos

Adenocarcinoma*
Subtipos acinar, papilar, micropapilar, sólido, lepídico, mucinoso
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma de grandes células
Carcinoma de grandes células neuroendócrinas
Carcinoma de pequenas células
Carcinoma combinado de pequenas células
Carcinoma adenoescamoso
Carcinomas pleomórficos, sarcomatoide ou com elementos sarcomatosos
Carcinoma de células fusiformes
Carcinoma de células gigantes
Tumor carcinoide
Típico e atípico
Carcinomas do tipo glândula salivar
Carcinomas não classificados

*Adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma de grandes células são coletivamente referidos como carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP).

ETIOLOGIA E PATOGENIA

Os carcinomas relacionados com o tabagismo podem surgir pelo acúmulo de sucessivas alterações genéticas (estimadas em 1.000 no carcinoma de pequenas células). Essas alterações resultam na transformação de células progenitoras pulmonares em células neoplásicas.

A sequência de alterações moleculares não é aleatória, mas segue uma sequência previsível que se assemelha à progressão histológica para o câncer. Assim, a inativação dos genes supressores de tumores localizados no braço curto do cromossomo 3 (3p) é um evento muito precoce, ao passo que mutações no *TP53* ou a ativação do oncogene *KRAS* ocorre relativamente tarde. Ao que parece, certas modificações genéticas, como a perda de material cromossômico em 3p, podem ser encontradas no epitélio brônquico de pessoas com câncer de pulmão, bem como no epitélio respiratório de tabagistas sem câncer de pulmão, o que sugere que grandes áreas de mucosa respiratória sofrem mutação após a exposição a agentes cancerígenos ("efeito de campo"). Nesse solo fértil, as células que acumulam mutações desenvolvem-se originando o câncer. Um subconjunto de adenocarcinomas, particularmente aqueles que se desenvolvem em mulheres não fumantes do Extremo Oriente, abriga mutações ativadoras do **receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR)**. Esses tumores são sensíveis à classe de agentes que inibe a sinalização do EGFR, embora a resposta seja de curta duração. Mutações de EGFR e K-RAS (em 30% dos adenocarcinomas) são mutuamente exclusivas. Outras mutações que ocorrem em 4-6% dos adenocacinomas são a fusão dos genes EML4-ALK ativadores da tirosina quinase e do gene c-MET amplificador da cascata de tirosina quinase. Essas anormalidades, embora raras, são importantes devido às suas implicações terapêuticas, uma vez que podem ser alvos de inibidores da tirosina quinase. De fato, a identificação de alterações genéticas que produzem hiperatividade de EGFR, ALK e MET abre uma nova era de terapia personalizada do câncer de pulmão, no qual a genética dos tumores orienta a seleção de drogas.

Com relação aos agentes carcinogênicos, há fortes evidências de que o **consumo de cigarros** e, em menor proporção,

outros fatores ambientais sejam os principais fatores causadores de mutações genéticas que conduzem ao desenvolvimento do câncer de pulmão. Cerca de 90% das neoplasias de pulmão ocorrem em fumantes ativos ou em pacientes que deixaram de fumar recentemente. Atualmente reconhece-se uma correlação quase linear entre quantidade/tempo de consumo de cigarro e a frequência de câncer de pulmão. O aumento no risco de neoplasias aumenta 60 vezes quando são comparados fumantes inveterados (dois maços/dia por 20 anos) e não fumantes. Apesar disso, apenas 11% dos fumantes inveterados desenvolvem câncer de pulmão, sugerindo que outros fatores estejam relacionados com a patogenia da doença. Por motivos ainda desconhecidos, as mulheres apresentam maior suscetibilidade à carcinogênese pelo tabaco do que os homens. Embora a cessação do hábito de fumar diminua o risco de desenvolvimento de câncer de pulmão ao longo do tempo, os níveis basais jamais poderão ser retomados. De fato, as mudanças genéticas que antecedem o câncer de pulmão podem persistir por muitos anos no epitélio brônquico de ex-fumantes. Fumantes passivos (os que vivem próximos de fumantes) aumentam o risco de câncer de pulmão em aproximadamente duas vezes quando comparados a não fumantes. Fumantes de cachimbos e charutos também têm o risco aumentado, mas em menor grau que os fumantes de cigarro.

Outras influências podem atuar em conjunto com o tabagismo ou por si sós serem responsáveis pelo câncer de pulmão, como observado em trabalhadores de minas radioativas, que lidam com asbesto ou arsênico, cromo, urânio, níquel, cloreto de vinil e gás mostarda. A exposição ao asbesto aumenta em cinco vezes o risco em não fumantes. Por outro lado, **fumantes expostos ao asbesto apresentam 55 vezes maior chance de desenvolver câncer pulmonar do que os não fumantes e os não expostos ao asbesto.**

Embora o fumo e outras influências ambientais sejam importantes causas de câncer de pulmão, sabe-se que nem todas as pessoas expostas ao tabaco desenvolvem neoplasia. É muito provável que o efeito mutagênico de algumas substâncias cancerígenas esteja condicionado a fatores hereditários (genéticos). Vale lembrar que muitos produtos químicos (pró-carcinógenos) requerem ativação metabólica pelo sistema enzimático monoxigenase P-450, para conversão em um carcinógeno definitivo (Capítulo 5). Existem evidências de que pessoas com determinados polimorfismos gênicos envolvendo os genes P-450 têm maior capacidade de metabolizar pró-carcinógenos derivados do tabaco e, portanto, correm maior risco de desenvolver câncer de pulmão. Do mesmo modo, pessoas cujos linfócitos do sangue periférico sofrem quebras cromossômicas após exposição a cancerígenos relacionados com o tabaco (genótipo de sensibilidade a mutágenos) têm risco 10 vezes maior de desenvolvimento de câncer de pulmão em relação a outros indivíduos.

As mudanças sequenciais que levam ao câncer têm sido mais bem documentadas em carcinomas de células escamosas, mas também estão presentes em outros subtipos histológicos. Na essência, há uma correlação linear entre a intensidade de exposição ao tabaco e o aparecimento de alterações epiteliais que se iniciam como hiperplasia das células basais e metaplasia escamosa, progridem para displasia escamosa e carcinoma *in situ* até culminar em câncer invasivo. **Entre os subtipos histológicos principais de câncer de pulmão, os carcinomas escamosos e de células pequenas mostram a associação mais forte com a exposição ao tabaco.**

MORFOLOGIA

Os carcinomas de pulmão se iniciam como uma pequena lesão na mucosa que tipicamente se apresenta firme e cinza-esbranquiçada. Esses tumores podem surgir como massas intraluminais, invadir a mucosa brônquica ou formar grandes massas volumosas, empurrando o parênquima pulmonar adjacente. Algumas massas grandes podem apresentar cavitação secundária à necrose central ou desenvolver áreas focais de hemorragia. Finalmente, esses tumores podem estender-se à pleura, invadir a cavidade e a parede torácica, e se espalhar para estruturas intratorácicas adjacentes. As metástases podem ocorrer por via linfática ou hematogênica.

Os **carcinomas de células escamosas** são mais comuns em homens do que em mulheres e estão estreitamente correlacionados ao histórico de tabagismo. Tendem a surgir **centralmente nos brônquios principais** e eventualmente se espalham para linfonodos hilares; entretanto, apresentam disseminação para fora do tórax mais tardiamente do que os outros tipos histológicos. Tumores maiores podem apresentar necrose central, originando **cavitações**. As lesões pré-neoplásicas que antecedem, e normalmente acompanham o carcinoma de células escamosas invasivo, estão bem caracterizadas. Esses tumores muitas vezes são precedidos por desenvolvimento duradouro de **metaplasia escamosa** e **displasia do epitélio brônquico**, que, em seguida, transforma-se em **carcinoma *in situ***, uma fase que pode durar vários anos (Fig. 12-45). Nesse tempo, células atípicas podem ser identificadas no exame citológico de esfregaços de escarro, lavados ou escovados brônquicos, embora sejam assintomáticas e não detectáveis ao exame radiográfico. Eventualmente, pequenos tumores tornam-se sintomáticos, quando obstruem grandes brônquios, frequentemente produzindo atelectasia distal e infecções. Simultaneamente, a lesão pode invadir o tecido pulmonar circundante (Fig. 12-46, A). Ao exame histológico, os carcinomas de células escamosas variam de neoplasias bem diferenciadas exibindo pérolas de queratina (Fig. 12-46, B) e pontes intercelulares a neoplasias mal diferenciadas, exibindo apenas o mínimo de características de células escamosas residuais.

Adenocarcinomas podem ocorrer como lesão central semelhante ao carcinoma de células escamosas, entretanto mais **perifericamente**, muitas vezes exibindo cicatriz central. Os adenocarcinomas são o mais comum tipo de câncer de pulmão nas mulheres e em não fumantes. Geralmente, os adenocarcinomas crescem lentamente e formam massas menores do que os outros subtipos tumorais, mas eles tendem a sofrer metástase amplamente ainda em um estágio inicial de desenvolvimento. Ao exame histológico podem assumir variada forma, incluindo a **acinar** (em **forma de glândula**; Fig. 12-47, C), **papilar**, **mucinosa** (anteriormente chamada bronquioloalveolar mucinosa, que muitas vezes é multifocal e pode se manifestar como uma pneumonia) e o **tipo sólido**. O tipo sólido frequentemente requer a demonstração de produção de mucina intracelular por colorações especiais para estabelecer sua origem glandular.

Embora focos de metaplasia e displasia escamosa possam estar presentes no epitélio proximal aos adenocarcinomas, não são as lesões precursoras para esse tumor. Acredita-se que a lesão precursora dos adenocarcinomas periféricos seja a **hiperplasia adenomatosa atípica** (AAH; Fig. 12-47, A), com progressão para o adenocarcinoma *in situ* (anteriormente chamado carcinoma bronquioloalveolar), adenocarcinoma minimamente

Figura 12-45 Lesões precursoras do carcinoma de células escamosas que podem anteceder por anos o aparecimento de tumor invasivo. **A**–**C**, Algumas das primeiras (e discretas) alterações no epitélio respiratório danificado pelo fumo incluem hiperplasia das células caliciformes (**A**), hiperplasia de células basais (ou células de reserva; **B**) e metaplasia escamosas (**C**). **D**, Alterações mais severas incluem o aparecimento de displasia escamosa, caracterizada pela presença de epitélio escamoso desordenado, com perda da polaridade nuclear, hipercromasia nuclear, pleomorfismo e figuras mitóticas. **E** e **F**, A displasia escamosa pode, por sua vez, progredir através de estágios de displasia leve, moderada e grave. Carcinoma *in situ* (CIS; **E**) é a etapa que precede imediatamente o carcinoma escamoso invasivo (**F**). Apesar da falta de ruptura da membrana basal em CIS, as características citológicas são semelhantes às encontradas no carcinoma invasivo. Se não for tratado, o CIS, eventualmente, evolui para carcinoma invasivo.

(A–E, Cortesia do Dr. Adi Gazdar, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas. F, Reproduzida com permissão de Travis WD, Colby TV, Corrin B,et al [eds]: World Health Organization Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. Heidenberg, Springer, 1999.)

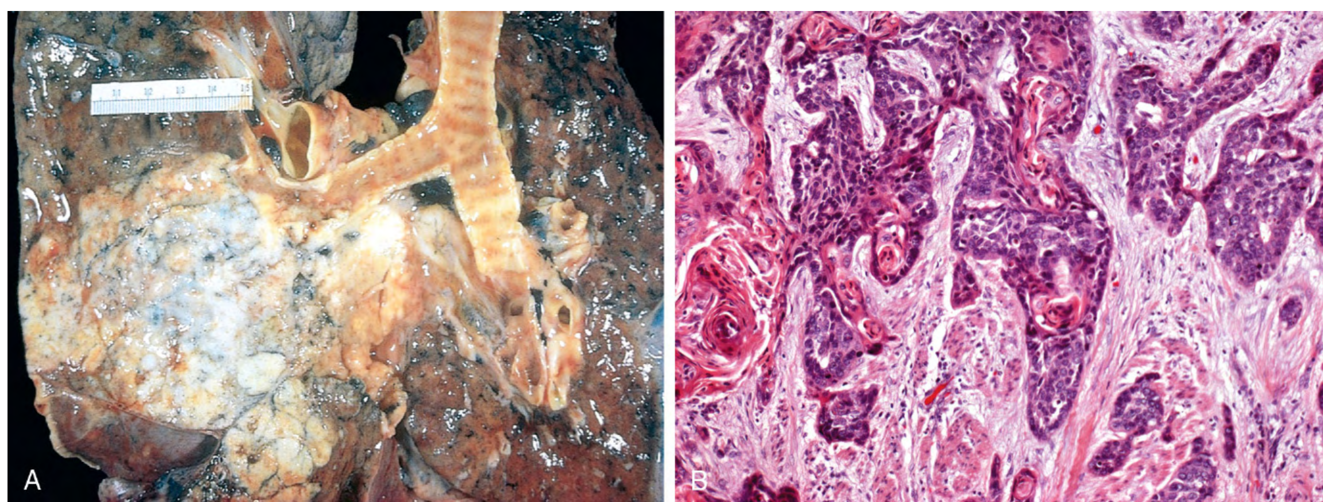


Figura 12-46 **A**, O carcinoma de células escamosas usualmente se inicia como massa central (hilar) e cresce continuamente em direção ao parênquima periférico, como visto aqui. **B**, Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, mostrando queratinização e pérolas córneas.

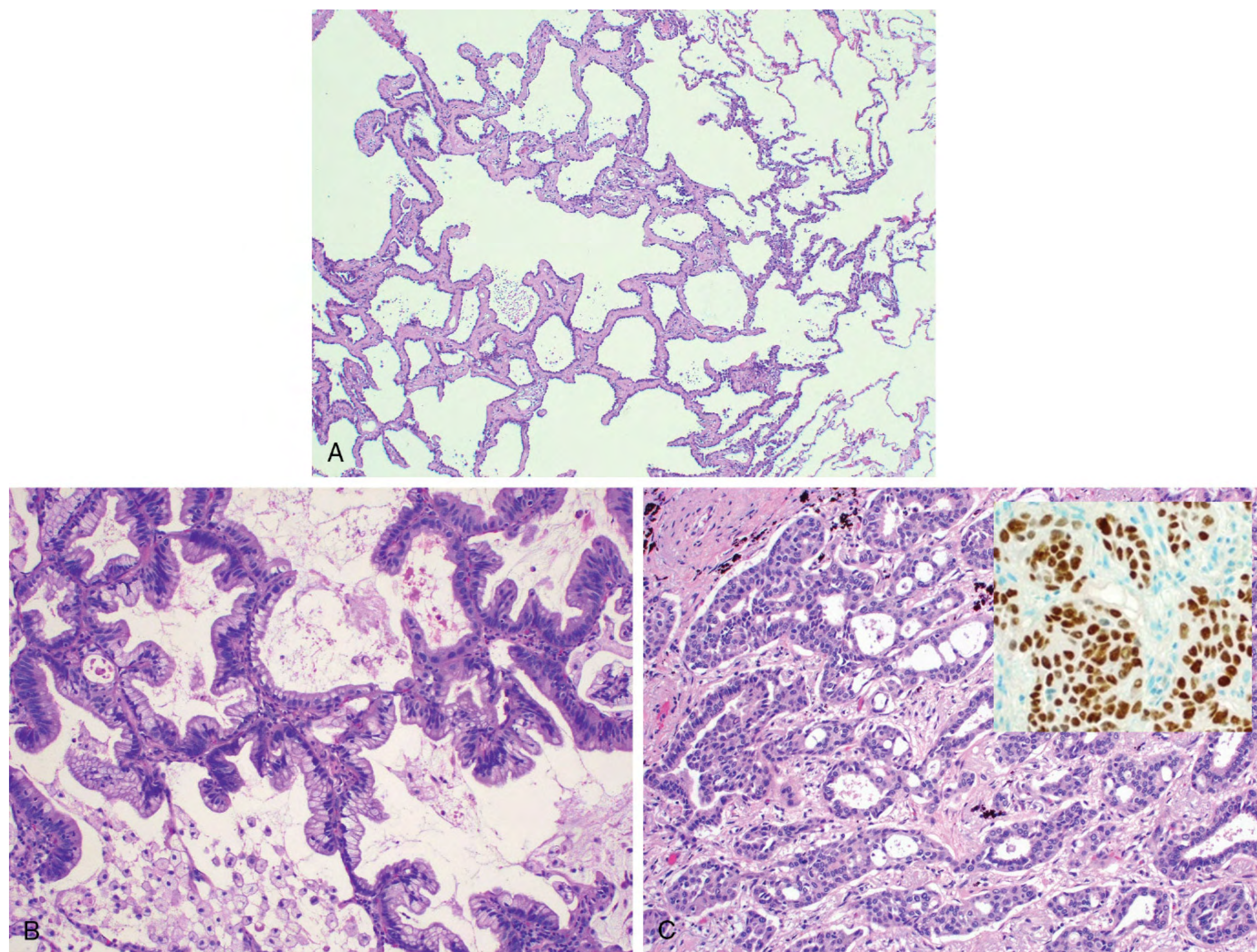


Figura 12-47 Lesões glandulares do pulmão. **A**, Hiperplasia adenomatosa atípica com epitélio cuboidal e moderada fibrose intersticial. **B**, Adenocarcinoma *in situ*, subtipo mucinoso, com características de crescimento ao longo do septo alveolar preexistente, sem invasão. **C**, Adenocarcinoma com formação em glândula; o detalhe mostra marcação positiva para o fator de transcrição da tireoide (TTF-1), que é vista na maioria dos adenocarcinomas pulmonares.

invasivo (tumores menores que 3 cm e com componente invasivo medindo 5 mm ou menos) e adenocarcinoma invasivo (tumor de qualquer tamanho, invadindo áreas mais profundas que 5 mm). Ao exame microscópico, a hiperplasia adenomatosa atípica se organiza como um foco bem demarcado de proliferação epitelial (com espessura de até 5 mm), composto por epitélio cuboidal ou colunar baixo, demonstrando atipia citológica de variado grau, como hipercromasia nuclear, pleomorfismo e nucléolo proeminente. Análises genéticas têm demonstrado que as lesões da hiperplasia adenomatosa atípica são monoclonais e compartilham muitas das aberrações moleculares associadas aos adenocarcinomas (p. ex., mutações no *K-RAS*).

O adenocarcinoma *in situ* (AIS), formalmente chamado carcinoma bronquioalveolar, com frequência afeta partes periféricas dos pulmões, como um único nódulo. As principais características do AIS são diâmetro menor que 3 cm, crescimento ao longo de estruturas preexistentes e preservação da arquitetura alveolar (Fig. 12-47, **B**). As células tumorais, que podem ser não mucinosas, mucinosas ou mistas, crescem em uma monocamada ao longo dos septos alveolares, que serve como um andaime (chamado de padrão de crescimento "lepídico", uma alusão à semelhança das células neoplásicas com borboletas pousadas em uma cerca). Por definição, o AIS não demonstra destruição da arquitetura alveolar ou invasão estromal com desmoplasia, características típicas de adenocarcinoma. Por analogia com a sequência de adenoma – carcinoma de cólon, propõe-se que alguns adenocarcinomas invasivos do pulmão possam surgir através de uma sequência de hiperplasia adenomatosa típica – adenocarcinoma *in situ* – adenocarcinoma invasivo. Estudos em modelos de lesão pulmonar de ratos identificaram uma população de células multipotentes na junção bronquooloalveolar, denominadas células-tronco bronquioloalveolares (CTBA). Após a lesão pulmonar periférica, as CTBA multipotentes sofrem expansão nos tipos célulares normais (células bronquiolares e células alveolares) encontrados nesse local, o que facilita a regeneração epitelial. Postula-se que as CTBA incorrem no evento inicial oncogênico (p. ex., uma mutação somática no *K-RAS*) que permite que essas células "escapem" dos mecanismos normais de checagem, resultando em adenocarcinomas pulmonares.

Carcinomas de grandes células são tumores epiteliais malignos indiferenciados com ausência de características citológicas de carcinoma de células pequenas e sem diferenciação glandular ou escamosa. As células normalmente têm grandes

núcleos, nucléolos proeminentes e moderada quantidade de citoplasma. Os carcinomas de células grandes provavelmente representam células escamosas ou adenocarcinomas tão indiferenciados que já não podem ser reconhecidos por meio de microscopia óptica. Ao exame ultraestrutural, no entanto, a diferenciação glandular ou escamosa mínima é comum.

Os **carcinomas de pequenas células do pulmão** geralmente apresentam-se cinza-claro, de localização central, com extensão para o parênquima pulmonar e envolvimento precoce dos linfonodos hilares e mediastinais. Esses tumores são compostos por células que variam de redondas a fusiformes, com pouco citoplasma e cromatina finamente granular. Figuras de mitoses são frequentemente encontradas (Fig. 12-48). Apesar da denominação **pequenas**, as células neoplásicas são geralmente duas vezes o tamanho de linfócitos típicos. A necrose invariavelmente está presente e pode ser extensa. As células tumorais são marcadamente frágeis e, muitas vezes, mostram fragmentação e "artefatos de esmagamento" em amostras de biópsia. Outra característica dos carcinomas de pequenas células, mais bem apreciada em espécimes citológicos, é resultante do amoldamento nulclear e aposição de células tumorais que têm pouco citoplasma. Esses tumores frequentemente expressam uma variedade de marcadores neuroendócrinos (Tabela 12-8), além da secreção de uma variedade de hormônios polipeptídicos, que podem resultar em síndromes paraneoplásicas (veja adiante).

Padrões combinados não requerem mais comentário. Minoria significativa de carcinomas pulmonares demonstra mais de uma linha de diferenciação celular, algumas vezes várias (Tabela 12-7), sugerindo que todos sejam derivados de uma célula progenitora multipotente.

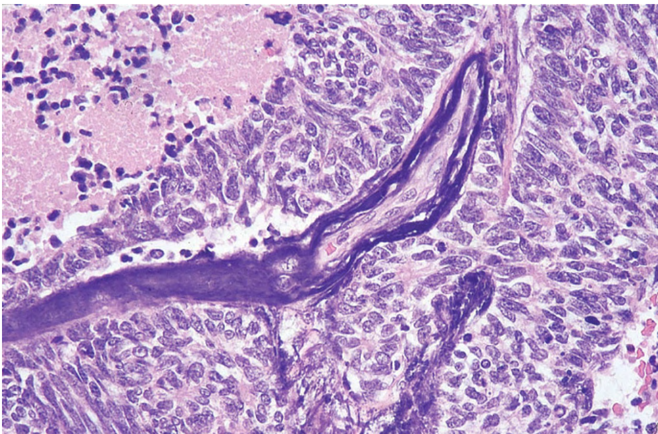


Figura 12-48 Carcinoma de pequenas células com células basofílicas e áreas de necrose (*canto superior esquerdo*). Observe a coloração basofílica das paredes vasculares devido à incrustação de DNA de células tumorais necróticas (efeito Azzopardi).

Para todas esses neoplasmas, é possível traçar o envolvimento de cadeias sucessivas de linfonodos sobre a carina, no mediastino e no pescoço (linfonodos escalenos) e regiões claviculares e, mais cedo ou mais tarde, metástases à distância. Envolvimento do linfonodo supraclavicular esquerdo (linfonodo de Virchow) é particularmente característico e, às vezes, chama a atenção para um tumor primário oculto. Esses tumores, quan-

Tabela 12-8 Comparação entre o Carcinoma Pulmonar de Células Pequenas (CPCP) e o Carcinoma Pulmonar de Células Não Pequenas (CPCNP)

Característica	CPCP	CPCNP
Histologia	Citoplasma escasso; núcleos pequenos hipercromáticos com padrão de cromatina fina; nucléolos indistintos	Abundante citoplasma; núcleo pleomórfico com padrão de cromatina grosseiro; nucléolo frequentemente proeminente; arquitetura glandular ou escamosa
Marcadores neuroendócrinos Por exemplo, grânulos com centros densos na microscopia eletrônica; expressão da cromogranina, enolase neurônio-específica e sinaptofisina	Normalmente presentes	Normalmente presentes
Marcadores epiteliais Antígeno de membrana epitelial, antígeno carcinoembriônico e filamentos intermediários de citoqueratina	Presentes	Presentes
Mucina	Ausente	Presente no adenocarcinoma
Produção de peptídeos hormonais	Hormônio adrenocorticotrópico, hormônio antidiurético, peptídio liberador de gastrina, calcitonina	Peptídeo relacionado com o hormônio da paratireoide (PTH-rp) no carcinoma de células escamosas
Anormalidades no gene supressor do tumor		
Deleções 3p	>90%	>80%
Mutações Rb	~90%	~20%
Mutações *p16/CDKN2A*	~10%	>50%
Mutações *P53*	>90%	>50%
Anormalidades no oncogene dominante		
Mutações no *KRAS*	Raras	~30% (adenocarcinomas)
Mutações no *EGFR*	Ausentes	~20% (adenocarcinomas, mulheres, não fumantes)
Rearranjo de ALK	Ausente	4-6% adenocarcinomas, não fumantes, frequentemente tem morfologia de anel de sinete
Resposta à quimioterapia e radioterapia	Muitas vezes, a resposta é completa, mas recorrem invariavelmente	Incomumente resposta completa

do avançados, muitas vezes se estendem para o espaço pleural ou pericárdico, levando à inflamação e derrame. Eles podem ainda comprimir a veia cava superior ou se infiltrar nela, causando congestão venosa ou a síndrome da veia cava (Capítulo 9). Neoplasias apicais podem invadir o plexo braquial ou cervical simpático, causando dor intensa na distribuição do nervo ulnar ou produzindo a síndrome de Horner (enoftalmia ipsilateral, ptose, miose e anidrose). Tais neoplasmas apicais, por vezes, são chamados de **tumores de Pancoast**, e a combinação dos seus achados clínicos é conhecida como síndrome de Pancoast. O tumor de Pancoast é muitas vezes acompanhado por destruição da primeira e segunda costelas e vértebras torácicas. Tal como acontece com outros tipos de câncer, a classificação pelo sistema tumor-linfonodo-metástase (TNM) foi criada para indicar o tamanho e a propagação da neoplasia primária.

Curso Clínico

Os carcinomas de pulmão são silenciosos e, em muitos casos, as lesões insidiosas se espalham de modo que se tornam irressecáveis antes de produzir sintomas. Em alguns casos, tosse crônica e expectoração chamam a atenção para doença localizada e ressecável. Entretanto, no momento em que rouquidão, dor torácica, síndrome da veia cava superior, derrame pericárdico ou pleural e atelectasia segmentar persistente ou pneumonia aparecem, o prognóstico é sombrio. Muitas vezes, o tumor demonstra sinais oriundos da sua propagação metastática para o cérebro (alterações neurológicas e mentais), fígado (hepatomegalia) ou ossos (dor). Embora as suprarrenais possam ser quase totalmente obliteradas pela doença metastática, a insuficiência adrenal (doença de Addison) é incomum, uma vez que ilhas de células corticais suficientes para manutenção da sua função comumente se mantêm.

Em geral, CPCNP apresentam melhor prognóstico que os CPCP. Quando os CPCNP (carcinomas de células escamosas ou adenocarcinomas) são detectados antes de ocasionar metástases ou infiltração profunda, a cura pode ocorrer, por lobectomia ou pneumonectomia. Os CPCP, por outro lado, comumente já causaram metástase no momento em que são inicialmente detectados, mesmo se o tumor primário for pequeno e localizado. Assim, a ressecção cirúrgica não é um tratamento viável. Esses tumores são muito sensíveis à quimioterapia, mas invariavelmente são reicidivantes. A média de sobrevivência, mesmo com o tratamento, é de um ano.

Estima-se que 3-10% de todos os pacientes com câncer de pulmão desenvolvam síndrome paraneoplásica. Isso inclui (1) hipercalcemia causada por secreção de peptídeo relacionado com o hormônio da paratireoide (lesões osteolíticas também causam hipercalcemia, mas nesse caso não são consideradas como síndrome paraneoplásica [Capítulo 5]); (2) síndrome de Cushing (a partir do aumento na produção de hormônio adrenocorticotrópico); (3) síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético; (4) síndromes neuromusculares, incluindo uma síndrome miastênica, neuropatia periférica e polimiosite; (5) baqueteamento dos dedos e osteoartropatia pulmonar hipertrófica e (6) anormalidades de coagulação, incluindo tromboflebite migratória, endocardite não bacteriana e coagulação intravascular disseminada. Secreção de calcitonina e outros hormônios ectópicos tem sido detectada em testes, mas esses produtos não provocam síndromes características. A hipercalcemia é mais frequentemente encontrada nas neoplasias de células escamosas, e as síndromes hematológicas estão relacionadas com os adenocarcinomas. As demais síndromes são mais comuns em neoplasia de células pequenas, mas existem exceções.

RESUMO
Carcinomas de Pulmão

- Os quatro principais tipos histológicos são adenocarcinomas (mais comuns), carcinoma de células escamosas, carcinoma de grandes células e carcinoma de pequenas células.
- Cada um deles é clínica e geneticamente distinto. Os CPCP são tratados comumente por quimioterapia, uma vez que quase todos já apresentam metástase quando detectados. Os outros carcinomas podem ser curados por cirurgia, desde que não haja infiltração extensa. A combinação de quimioterapia também é útil ao longo da terapia com anti-EGFR para os carcinomas com mutação no EGFR, e inibidores ALK para aqueles com mutações no ALK.
- O tabagismo é o mais importante fator de risco para o câncer de pulmão; em mulheres e não fumantes, os adenocarcinomas são os mais comuns.
- Lesões precursoras incluem displasia escamosa (para o carcinoma de células escamosas), hiperplasia adenomatosa atípica e adenocarcinoma *in situ* (anteriormente chamado carcinoma bronquioloalveolar).
- Tumores de 3 cm ou menos de diâmetro, caracterizados por crescimento puro ao longo de estruturas preexistentes (padrão lepídico), sem invasão estromal, agora são chamados de adenocarcinoma *in situ*.
- Carcinomas de pulmão, particularmente os CPCP, podem causar síndromes paraneoplásicas.

Tumores Carcinoides

Os tumores carcinoides são neoplasias malignas compostas por células que contêm centro denso com grânulos neurossecretores em seus citoplasma e, ainda que raramente, secretam polipeptídeos hormonais ativos. Eles são classificados em carcinoides típicos (baixo grau) e atípicos (grau intermediário); na maioria das vezes, ambos são operáveis e curáveis. Ocasionalmente ocorrem como parte da síndrome de neoplasia endócrina múltipla (Capítulo 19). Os carcinoides brônquicos ocorrem em idade precoce (média de 40 anos) e representam cerca de 5% de todas as neoplasias pulmonares.

MORFOLOGIA

A maioria dos carcinoides se origina em brônquios principais e crescem em um dos dois padrões: (1) polipoide com obstrução, formando uma massa esférica intraluminal (Fig. 12-49, A) ou (2) como placa mucosa bronquial penetrando a parede e se espalhando no tecido peribrônquico, chamada lesão em "colar de botões". Mesmo essas lesões penetrantes empurram o tecido pulmonar e se mantêm lá razoavelmente bem demarcadas. Os carcinoides periféricos são menos comuns. Apesar de 5-15% dos tumores carcinoides terem sofrido metástase para os linfonodos hilares até o diagnóstico, metástases distantes são raras. Histologicamente, os **carcinoides típicos**, como os seus homólogos no trato intestinal, são compostos de ninhos de células uniformes que possuem núcleos redondos regulares, com cromatina em "sal com pimenta", mitoses ausentes ou raras e baixo pleomorfismo (Fig. 12-49, B). Os tumores **carcinoides atípicos** exibem maior índice mitótico

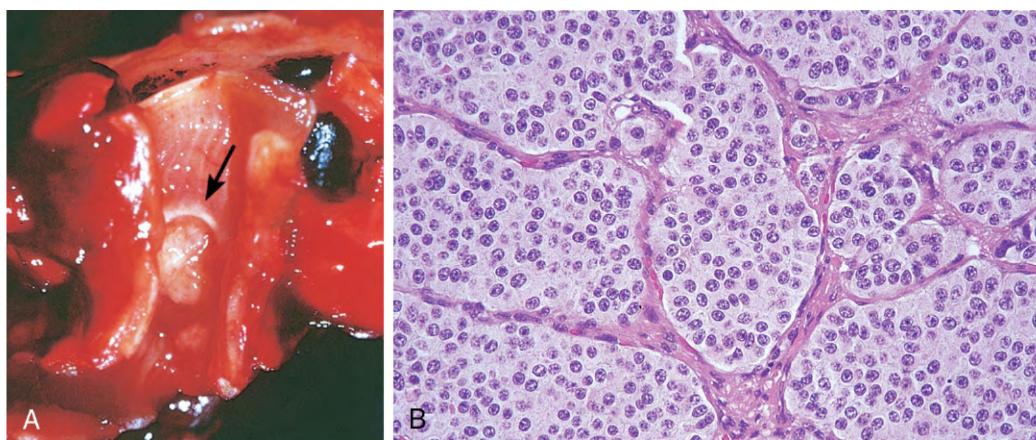


Figura 12-49 Carcinoide brônquico. **A,** Carcinoide crescendo como massa esférica e pálida (*seta*) protruindo através do lúmen brônquico. **B,** Aparência histológica demonstrando células pequenas, arredondadas, com núcleo uniforme e moderado citoplasma.
(Cortesia do Dr. Thomas Krausz, Departamento de Patologia, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois.)

(mas menos que os carcinomas de pequenas ou de grandes células) e necrose focal. Os tumores atípicos têm maior incidência de metástases para linfonodos e à distância do que os carcinoides típicos. Ao contrário dos carcinoides típicos, o subtipo atípico demonstra mutações no *TP53* em 20-40% dos casos. **O carcinoide típico, o carcinoide atípico e o carcinoma de pequenas células podem ser considerados como representantes de um contínuo aumento de agressividade histológica e potencial maligno dentro do espectro das neoplasias pulmonares neuroendócrinas.**

A maioria dos tumores carcinoides manifesta-se com sinais e sintomas relacionados com o seu crescimento intraluminal (ou seja, causam tosse, hemoptise e infecções brônquicas e pulmonares recorrentes). Tumores periféricos são muitas vezes assintomáticos, sendo descobertos incidentalmente em radiografias torácicas. Raramente eles induzem a síndrome carcinoide, caracterizada por crises intermitentes de diarreia, rubor e cianose. As taxas de sobrevida correspondem a 5-10 anos para cerca de 85% dos pacientes com carcinoide típico, enquanto esses índices caem para 35-56% para carcinoides atípicos. Apenas 5% dos pacientes com tumores neuroendócrinos pulmonares — CPCP — sobrevivem até 10 anos.

LESÕES PLEURAIS

Processos patológicos envolvendo a pleura são, com raras exceções, complicações secundárias a alguma doença pulmonar. Evidências de infecções secundárias e aderências pleurais são achados comuns nas necropsias. Os distúrbios primários mais importantes incluem: (1) infecções bacterianas intrapleurais primárias e (2) neoplasia primária de pleura, que é conhecida como *mesotelioma maligno.*

Efusão Pleural e Pleurite

A efusão pleural (presença de fluido no espaço pleural) pode ser um transudato ou um exsudato. Quando o fluido pleural é um transudato, a condição é denominada *hidrotórax.* O hidrotórax a partir de insuficiência cardíaca congestiva é provavelmente a causa mais comum de acúmulo de fluido na cavidade pleural. O exsudato caracteriza-se por conter proteínas com quantidade maior que 2,9 gm/dL e, frequentemente, células inflamatórias, sugestivas de pleurite. As quatro principais causas da formação do *exsudato pleural* são: (1) invasão microbiana, quer por infecção pulmonar direta, quer por via sanguínea (*pleurite supurativa ou empiema*); (2) tumor (carcinoma pulmonar ou neoplasias metastáticas, no pulmão ou na pleura, e mesotelioma); (3) infarto pulmonar; e (4) pleurite viral. Outras causas menos comuns de exsudato pleural são lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e uremia, bem como cirurgias anteriores da cavidade torácica. Efusões causadas por tumores são caracterizadas pelo seu grande volume líquido e, muitas vezes, por terem grande quantidade de sangue (*pleurite hemorrágica*). O exame citológico pode revelar células neoplásicas e inflamatórias.

Qualquer que seja a causa, transudatos ou exsudatos serosos geralmente são reabsorvidos sem incitar efeito residual, caso a causa seja controlada. Em contraste, exsudatos fibrinosos, hemorrágicos e supurativos podem levar à organização fibrosa, produzindo aderências ou espessamento pleural e, por sua vez, calcificações mínimas ou maciças.

Pneumotórax, Hemotórax e quilotórax

O *pneumotórax* refere-se à presença de ar ou gás no saco pleural. Isso pode ocorrer em adultos jovens aparentemente saudáveis, geralmente em homens sem doença pulmonar conhecida (pneumotórax simples ou espontâneo) ou como resultado de algum distúrbio pulmonar ou torácico (pneumotórax secundário), tal como enfisema, ou uma costela quebrada. Pneumotórax secundário é a consequência da ruptura de qualquer lesão pulmonar situada perto da superfície pleural que permite que o ar inspirado ganhe a cavidade pleural. Essas lesões pulmonares incluem enfisema, abcessos, tuberculose, carcinomas e muitos outros processos menos comuns. A ventilação mecânica de suporte com pressão muito mais alta que o necessário também pode causar pneumotórax secundário.

Existem muitas complicações possíveis do pneumotórax. Um vazamento de válvula esférica pode causar diferença de pressão que desloca o mediastino. Pode ocorrer o comprometimento da circulação pulmonar, tornando-se fatal. Se o vazamento não for contido, e os pulmões não reexpandirem em poucas semanas (espontaneamente ou por intervenção médica ou cirúrgica), pode ocorrer cicatrização da pleura e consequente perda da capacidade expansiva pulmonar. Nesses casos, ocorre acúmulo de fluido seroso na cavidade pleural, originando um hidrotórax. Com o colabamento prolongado, os pulmões mantêm-se

vulneráveis a infecções, bem como a cavidade pleural, quando houver persistência da comunicação entre ela e o pulmão. O empiema pode ser, portanto, uma importante complicação do pneumotórax (piopneumotórax).

O *hemotórax* é uma coleção de sangue total (em contraste com a efusão sanguínea) na cavidade pleural. É uma complicação causada pelo rompimento de um aneurisma aórtico intratorácico, que é sempre fatal. No hemotórax, diferentemente da efusão pleural, o sangue coagula dentro da cavidade pleural.

Quilotórax é uma coleção pleural de líquido linfático leitoso contendo microgotículas de lipídios. O volume total do fluido pode ser pequeno, mas o quilotórax é sempre significativo de obstrução linfática dos maiores ductos do sistema linfático, geralmente por um tumor intratorácico (p. ex., tumor primário ou secundário de mediastino, tal como um linfoma).

Mesotelioma Maligno

O mesotelioma maligno é um tumor raro, originado das células mesoteliais, geralmente proveniente de pleura visceral ou parietal, embora também ocorra, menos comumente, no peritônio e pericárdio. Tem assumido grande importância, devido a sua relação com a exposição profissional ao asbesto. Aproximadamente 50% das pessoas com esse tumor têm histórico de exposição ao asbesto. Aqueles que trabalham diretamente com o asbesto (trabalhadores de estaleiros, mineiros e isoladores) são as pessoas que apresentam maiores riscos de desenvolver o tumor, mas o mesotelioma maligno tem aparecido em pessoas cuja única exposição foi viverem próximas a fábricas ou morarem com pessoas que trabalham com o asbesto. O período latente para o desenvolvimento do mesotelioma maligno é longo, frequentemente 25-40 anos após a exposição inicial ao asbesto, sugestivo de que vários eventos somáticos genéticos são necessários para a conversão neoplásica de uma célula mesotelial. Como afirmado anteriormente, *a combinação do consumo de cigarros e a exposição ao asbesto aumenta os riscos de carcinoma pulmonar, mas não aumenta necessariamente os riscos de desenvolver mesotelioma maligno.*

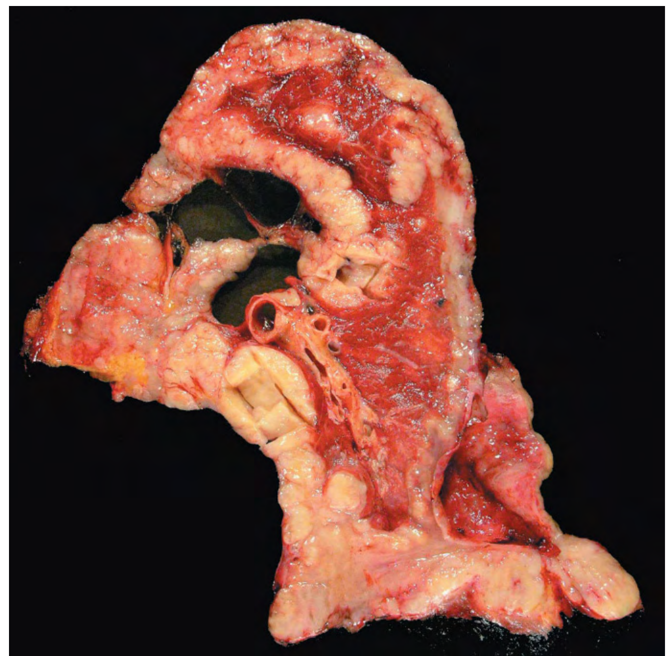


Figura 12-50 Mesotelioma maligno. Note o espesso tumor pleural firme que envolve o pulmão seccionado.

O asbesto não é removido ou metabolizado pelos pulmões, de modo que as fibras permanecem no corpo pelo resto da vida. Assim, o risco de vida após exposição não diminui ao longo do tempo (ao contrário do tabagismo, pelo qual o risco diminui à medida que a pessoa cessa o hábito de fumar). Há uma hipótese de que as fibras de asbesto se depositam preferencialmente perto da camada de células mesoteliais, onde geram espécimes reativos de oxigênio que causam danos ao DNA com mutações potencialmente oncogênicas. Mutações somáticas de dois genes supressores do tumor têm sido encontradas no mesotelioma maligno (*p16/CDKN2A*, no lócus cromossomal 9p21, e NF2, no lócus cromossomal 22q12).

MORFOLOGIA

Os mesoteliomas malignos são frequentemente precedidos por extensa **fibrose pleural e formação de placas**, facilmente vistas na tomografia computadorizada. Esses tumores começam em uma área localizada e com o tempo se espalham amplamente, por crescimento contíguo ou difusamente, por semeadura das superfícies pleurais. Na necropsia, o pulmão afetado apresenta **superfície branco-amarelada, firme, algumas vezes, com camada gelatinosa do tumor** que oblitera o espaço pleural (Fig. 12-50). As metástases à distância são raras. A neoplasia pode invadir diretamente a parede torácica ou o tecido pulmonar subpleural. As células mesoteliais normais são bifásicas, dando origem a células de revestimento pleural, assim como o tecido subjacente fibroso. Portanto, histologicamente, os mesoteliomas podem estar em conformidade com um dos três padrões: (1) **epitelial**, no qual as células cubides formam espaços tubulares e microcísticos, em que as pequenas projeções formam papilas tornando-o suscetível de ser confundido com o adenocarcinoma pulmonar, (2) **sarcomatoso**, no qual as células são fusiformes e algumas vezes têm aparência de fibroblastos e (3) **bifásico**, que apresenta ambas as áreas, sarcomatosa e epitelial.

LESÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR

Infecções Agudas

As infecções agudas do trato respiratório superior estão entre as doenças que mais afetam os seres humanos, manifestando-se mais frequentemente como "resfriados comuns". As características clínicas são bem conhecidas: congestão nasal acompanhada de descarga aquosa; espirros, garganta seca com pequenas feridas (sensação de arranhada) e leve aumento de temperatura, mais pronunciado nas crianças. As patologias mais comuns são as rinoviroses, mas coronaviroses, vírus sincicial respiratório, parainfluenza, vírus influenza, adenovírus, enterovírus, e às vezes até mesmo estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, têm sido implicados. Em número significativo de casos (em torno de 40%), a causa não pode ser determinada; talvez novas viroses sejam descobertas. Muitas dessas infecções ocorrem no outono e inverno, e são autolimitantes (geralmente com duração de dias ou semanas). Em uma minoria dos casos, a doença pode ser complicada pelo desenvolvimento de otite média ou sinusite.

Além de resfriado comum, infecções do trato respiratório superior podem produzir sinais e sintomas localizados na farin-

ge, epiglote e laringe. A *faringite aguda* manifesta-se com dores de garganta e pode ser causada por uma variedade de agentes hospedeiros. A faringite leve, com mínimos achados físicos, frequentemente ocorre em temperaturas frias e é a forma mais comum. Formas mais graves de tonsilite, associadas à marcada hipertermia e esxudato, ocorrem na infecção por estreptococos beta-hemolíticos e adenovírus. O reconhecimento da tonsilite estreptocócica é importante para o seu tratamento precoce porque tem o potencial de associação para o desenvolvimento de abcessos peritonsilares (amigdalite) ou progressão para glomerulonefrite pós-estreptocócica e febre reumática aguda. A infecção pelo Coxsackievirus A pode produzir vesículas e úlceras faringianas (herpangina). Mononucleose infecciosa causada pelo vírus Epstein-Barr (EBV) é causa importante de faringite e carrega o apelido de "doença do beijo" — refletindo a forma comum de transmissão em pessoas não expostas previamente.

A *epiglotite bacteriana* aguda é uma síndrome que afeta predominantemente crianças jovens que têm uma infecção de epiglote causada por *H. influenzae*, em que dor e obstrução das vias aéreas são os achados mais encontrados. O início é abrupto. Não se deve esquecer a necessidade de manter uma via aérea aberta para que a criança com essa condição não venha a ter consequências fatais. Com o advento de vacinação contra *H. influenzae*, houve grande decréscimo na incidência dessa doença.

A *laringite aguda* pode resultar da inalação de irritantes ou ser causada por reações alérgicas. Ela pode também ser causada pelos agentes que produzem o resfriado comum e, geralmente, envolve a faringe e as fossas nasais, bem como a laringe. Deve ser feita breve menção a duas formas de laringite incomuns, mas importantes: *tuberculosa* e *diftérica*. A primeira é quase sempre uma consequência da tuberculose ativa e prolongada na qual ocorre tosse com escarro infectado. A laringite diftérica, felizmente, se tornou incomum pela imunização muito difundida de crianças contra toxina diftérica. Depois de inalado, o *Corynebacterium diphtheriae* se implanta na mucosa das vias aéreas superiores, onde se desenvolve e produz uma exotoxina potente que causa necrose da mucosa, acompanhada por um exsudato fibrinopurulento denso, gerando uma pseudomembrana diftérica acinzentada clássica. Os principais perigos dessa infecção são a descamação e a aspiração da pseudomembrana (causando obstrução das vias aéreas maiores) e a absorção de exotoxinas bacterianas (produzindo miocardite, neuropatia periférica ou outras lesões teciduais).

Em crianças, o vírus da parainfluenza é a causa mais comum de laringotraqueobronquite, mais comumente conhecida como *crupe*, mas outros agentes, como o vírus sincicial respiratório, podem causar essa condição. Embora autolimitante, o crupe pode causar estridor inspiratório assustador e severo, além de tosse persistente. Ocasionalmente, a reação inflamatória laringiana pode estreitar as vias aéreas suficientemente, resultando em insuficiência respiratória. Infecções virais no trato respiratório superior predispõem o paciente a infecções bacterianas secundárias, particularmente por estafilococos, estreptococos e *H.influenzae*.

Carcinoma Nasofaríngeo

O carcinoma nasofaríngeo é uma neoplasia rara que merece ser comentada devido (1) aos fortes vínculos epidemiológicos com o EBV e (2) a alta frequência de câncer entre os chineses, que levanta a possibilidade de oncogênese viral com fundo de suscetibilidade genética. Acredita-se que, após o EBV infectar o hospedeiro, ocorra a primeira replicação viral no epitélio nasofaríngeo seguida de invasão dos linfócitos B das tonsilas. Em algumas pessoas, isso conduz à transformação das células epiteliais. Diferentemente dos casos de linfoma de Burkitt (Capítulo 11), outro tumor associado ao EBV, o genoma do EBV, é encontrado em virtualmente todos os carcinomas nasofaríngeos, incluindo aqueles que ocorrem fora das áreas endêmicas na Ásia.

As três variantes histológicas são carcinoma de células escamosas queratinizadas, carcinoma de células escamosas não queratinizadas e carcinoma indiferenciado; o último é o mais comum e o mais estreitamente relacionado com o EBV. O neoplasma indiferenciado é caracterizado por células epiteliais grandes com limites celulares indistintos (refletindo o crescimento "sincicial") e nucléolos eosinofílicos proeminentes. Como descrito no Capítulo 11, na mononucleose infecciosa o EBV infecta diretamente linfócitos B, que, após proliferação acentuada de linfócitos T reativos, causa linfocitose atípica, vista no sangue periférico, e linfonodos aumentados. Semelhantemente, em carcinomas nasofaríngeos, um influxo marcante de linfócitos maduros frequentemente pode ser visto. Esses neoplasmas são, por conseguinte, referidos como "linfoepiteliomas" — um equívoco, porque os linfócitos não são parte do processo neoplásico nem são tumores benignos. A presença de células neoplásicas grandes em fundo de linfócitos reativos pode dar origem a uma aparência similar aos linfomas não Hodgkin, e marcações imuno-histoquímicas podem ser necessárias para provar a natureza maligna das células epiteliais. Carcinomas nasofaríngeos invadem localmente, espalhando-se pelos linfonodos cervicais, e depois metastatizam para locais distantes. Eles tendem a ser radiossensíveis, e a taxa de sobrevivida de cinco anos ocorre em 50% dos casos, relatada mesmo para pacientes com cânceres avançados.

Tumores Laringianos

Uma variedade de neoplasias de origem epitelial e mesenquimal não neoplásicas, malignas e benignas, pode surgir na laringe, mas somente nódulos das cordas vocais, papilomas e carcinomas de células escamosas são suficientemente comuns para merecer comentários. Em todas essas condições, a mais comum característica apresentada é a rouquidão.

Lesões Não Malignas

Nódulos nas cordas vocais ("pólipos") são protrusões hemiesféricas lisas (geralmente menores que 0,5 cm de diâmetro) localizadas, mais frequentemente, nas cordas vocais verdadeiras. Os nódulos são compostos de tecido fibroso coberto por mucosa escamosa estratificada que geralmente está intacta, mas que pode ser ulcerada por trauma devido ao contato com a outra corda vocal. Essas lesões ocorrem principalmente em fumantes ou cantores (nódulos de cantores), sugerindo que sejam o resultado de irritação crônica ou abusiva.

O papiloma laringiano ou *papiloma escamoso* da laringe é um neoplasma benigno, geralmente localizado nas cordas vocais verdadeiras, que forma uma lesão macia, saliente, com aspecto de framboesa, raramente maior que 1 cm de diâmetro. Histologicamente consiste em múltiplas projeções delgadas em forma de dedo, sustentadas por núcleos centrais fibrovasculares e cobertos por um epitélio estratificado escamoso tipicamente ordenado. Quando o papiloma está na extremidade livre da corda vocal, o trauma pode levar à ulceração, que pode ser acompanhada por hemoptise.

Os papilomas geralmente são únicos em adultos, mas frequentemente múltiplos em crianças, nas quais a condição está relacionada como *papilomatose respiratória recorrente* (PRR), desde que tipicamente tendem a recorrer depois da excisão. Essas lesões são causadas por papilomavírus humano (HPV) tipos 6 e 11, não se tornam malignos e com frequência regridem espontaneamente na puberdade. Transformação cancerosa é rara. A causa mais provável para sua ocorrência em crianças é a transmissão vertical

de mãe infectada durante o parto. Portanto, a disponibilidade de uma vacina contra o HPV que possa proteger mulheres em idade reprodutiva contra a infecção pelos tipos 6 e 11 fornece uma oportunidade para a prevenção de PRR em crianças.

Carcinoma da Laringe

Carcinomas de laringe representam somente 2% de todos os cânceres. Ocorrem mais comumente depois dos 40 anos de idade, e mais em homens do que em mulheres (na razão de 7:1). Influências ambientais são causas muito importantes, uma vez que quase todos os casos ocorrem em fumantes. O álcool e a exposição ao asbesto também podem desempenhar esse papel. Sequências de papilomavírus humano podem ser detectadas em cerca de 15% dos tumores, que tendem a ter prognóstico melhor que outros carcinomas.

Cerca de 95% dos cânceres de laringe são carcinomas de células escamosas típicos. Raramente, os adenocarcinomas são vistos, presumivelmente surgindo de glândulas mucosas. O tumor se desenvolve diretamente nas cordas vocais (tumores glóticos) em 60-75% dos casos, mas também podem surgir acima das cordas (supraglóticos, 25-40%) ou abaixo (subglótico; em menos de 5%). Carcinomas de células escamosas da laringe começam como lesões *in situ*, que depois aparecem como placas rugosas na superfície da mucosa, de cor pérola-acinzentada, finalmente ulcerada e fungoide (Fig. 12-51). Os tumores glóticos são geralmente queratinizados, bem/moderadamente diferenciados, embora não queratinizados; carcinomas pouco diferenciados podem também ser vistos. Como esperado com lesões resultantes de exposição recorrente a carcinógenos ambientais, a mucosa adjacente pode demonstrar hiperplasia de células escamosas com focos de displasia ou formações compatíveis com carcinoma *in situ*.

Carcinomas de laringe se manifestam clinicamente com rouquidão persistente. A localização do tumor de laringe tem um peso significativo no prognóstico. Por exemplo, cerca de 90% dos tumores glóticos limitam-se à laringe no momento do diagnóstico. Isso é justificado, primeiro, com o resultado da interferência com a mobilidade das cordas vocais, porque eles desenvolvem sintomas precoces no curso da doença; segundo, a região glótica tem fornecimento linfático escasso, e a extensão para além da laringe é incomum. Em contraste, a laringe supraglótica é rica em espaços linfáticos, e quase um terço desses tumores mestastiza para linfonodos regionais (cervicais). Os tumores subglóticos tendem a permanecer clinicamente quiescentes, geralmente se manifestando como doença avançada.

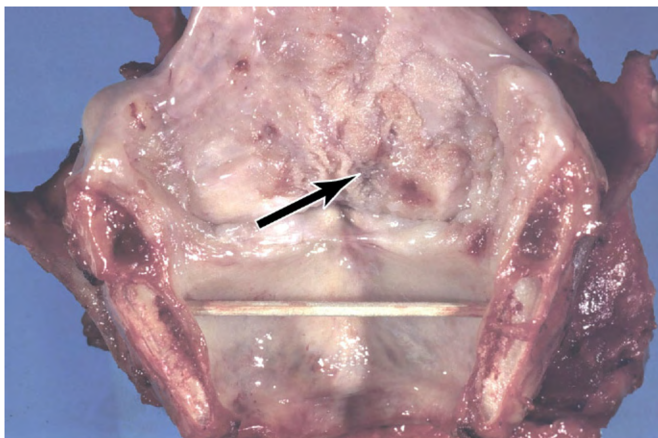


Figura 12-51 Carcinoma laringiano de células escamosas (*seta*) surge na localização supraglótica (acima da corda vocal verdadeira).

Com cirurgia, radioterapia ou combinação dos tratamentos, muitos pacientes podem ser curados, mas cerca de um terço morre da doença. A causa comum da morte é a infecção das vias respiratórias distais ou a difusão de metástases e caquexia.

AGRADECIMENTOS

Somos muito gratos às contribuições do Dr. Anirban Maitra, MD, para este capítulo.

BIBLIOGRAFIA

American Thoracic Society, European Respiratory Society:: International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. Am J Respir Crit Care Med 165:277, 2002. *[The authoritative classification of interstitial pneumonias from the two major trans-Atlantic pulmonary societies.]*

Baughman RP, Lower EE, du Bois RM: Sarcoidosis. Lancet 361:1111, 2003. *[A good review of this subject, including evidence on the role of genetic polymorphisms that determine susceptibility to sarcoidosis, and treatment options.]*

Beasley MB: Smoking-related small airway disease—a review and update. Adv Anat Pathol 17:270, 2010. *[Review of histologic findings and pathogenesis of small airway disease in smoking-related diseases.]*

Collard HR, King TE Jr: Demystifying idiopathic interstitial pneumonia. Arch Intern Med 163:17, 2003. *[A review on the histopathologic and clinical features distinguishing interstitial pneumonias from other causes of pulmonary fibrosis, with particular emphasis on idiopathic pulmonary fibrosis and the importance of recognizing this pattern.]*

Cosio MG, Saetta M, Agusti A: Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 360:2445, 2009. *[An excellent review of mechanisms leading to COPD.]*

Davies D, Wicks J, Powell RM, et al: Airway remodeling in asthma: new insights. J Allergy Clin Immunol 111:215, 2003. *[A review on the structural changes involved in asthma pathogenesis, and the role of candidate gene polymorphisms that may confer potential susceptibility to airway remodeling and asthma.]*

Eramo A, Haas TL, De Maria R: Lung cancer stem cells: tools and targets to fight lung cancer. Oncogene 29:4625, 2010. *[Review of what is currently known about lung cancer stem cells and their diagnostic, prognostic, and therapeutic implications.]*

Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, et al: Tuberculosis. Lancet 362:887, 2003. *[A clinical review on global trends in tuberculosis, emergence of multidrug resistance, and measures for primary prevention of this disease from a public health perspective.]*

Hogg JC, Timens W: The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. Annu Rev Pathol 4:435, 2009. *[A comprehensive review on the pathogenesis of COPD, stressing the roles of inflammation, tissue repair and remodeling, and small airway disease in COPD.]*

Horowitz JC, Martinez FJ, Thannickal VJ: Mesenchymal cell fate and phenotypes in the pathogenesis of emphysema. COPD 6:201, 2009. *[An excellent discussion of the emerging evidence supporting that genetic factors, inflammation and environmental factors, including cigarette smoke itself, collectively contribute to the pathogenesis of emphysema.]*

Jones KD: An update on lung cancer staging. Adv Anat Pathol 17:33, 2010. *[Review of the tumor-node-metastasis (TNM) criteria for lung cancer staging.]*

King PT: The pathophysiology of bronchiectasis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 4:411, 2009. *[A review of the pathology, associated conditions, and microbiology of bronchiectasis.]*

Meyers DA: Genetics of asthma and allergy: what have we learned? J Allergy Clin Immunol 126:439, 2010. *[An update on genetic approaches to understanding the susceptibility and severity of asthma and allergy.]*

Noguchi M: Stepwise progression of pulmonary adenocarcinoma—clinical and molecular implications. Cancer Metastasis Rev 29:15, 2010. *[Correlates the progression of adenocarcinoma with molecular changes.]*

Rabinovitch M: Pathobiology of pulmonary hypertension. Annu Rev Pathol 2:369, 2007. *[Current concepts in the causation of pulmonary hypertension.]*

Rimal B, Greenberg AK, Rom WN: Basic pathogenetic mechanisms in silicosis: current understanding. Curr Opin Pulm Med 11:169, 2005. *[A review on how silica exposure leads to pulmonary disease, including discussions on the controversy surrounding the potential carcinogenic role of this mineral dust.]*
Runo J, Loyd J: Primary pulmonary hypertension. Lancet 361:1533, 2003. *[A comprehensive review on the genetics, pathophysiology, clinical manifestations, and treatment options for this entity.]*
Sekido Y, Fong KM, Minna JD: Molecular genetics of lung cancer. Annu Rev Med 54:73, 2003. *[An outstanding review on the molecular abnormalities underlying lung cancers, particularly those differentiating SCLCs from NSCLCs.]*
Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 30:54, 2009. *[This is a clinical classification based on pathophysiologic mechanisms, clinical presentation, and therapeutic approaches.]*
Stewart S, Rassi D: Advances in the understanding and classification of pulmonary hypertension. Histopathology 54:104, 2009. *[Describes recent advances in genetic and molecular mechanisms and histopathologic findings in pulmonary hypertension.]*
Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al: International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 6:244, 2011. *[New classification of adenocarcinoma that incorporates clinical, radiologic, histologic, molecular, and prognostic features.]*
Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, et al: Acute lung injury review. Intern Med 48:621, 2009. *[Includes definition, incidence, outcome, pathogenesis, and therapy of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome.]*
Varella-Garcia M: Chromosomal and genomic changes in lung cancer. Cell Adh Migr 4:1, 2010. *[Comprehensive review of recurrent genomic changes affecting cell growth and differentiation and apoptotic pathways in lung cancer and their application to targeted therapy.]*
Walter MJ, Holtzmann MJ: A centennial history of research on asthma pathogenesis. Am J Respir Cell Mol Biol 32:483, 2005. *[An excellent summary paper describing important milestones in 100 years of research on the pathogenesis of asthma.]*
Ware LB: Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med 27:337, 2006. *[An excellent discussion of the pathogenesis of ARDS.]*

Página deixada intencionalmente em branco

CAPÍTULO 13

O Rim e seu Sistema Coletor

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O rim é um órgão estruturalmente complexo que evoluiu para desenvolver uma série de funções importantes no organismo: excreção de resíduos metabólicos, regulação de água e sais, manutenção do equilíbrio ácido e secreção de uma variedade de hormônios e prostaglandinas. As doenças renais são tão complexas quanto a própria estrutura dos rins, mas seu estudo é facilitado pela divisão do órgão em quatro componentes: glomérulos, túbulos, interstício e vasos sanguíneos. Essa clássica abordagem é de grande utilidade, uma vez que as manifestações iniciais das doenças que afetam cada componente tendem a ser distintas. Além disso, algumas estruturas parecem ser mais vulneráveis a formas específicas de lesão renal; por exemplo, doenças glomerulares são em sua maioria imunomediadas, enquanto desordens tubulares e intersticiais são mais frequentemente causadas por agentes tóxicos e infecciosos. Contudo, algumas desordens afetam mais de uma estrutura devido à interdependência funcional dos componentes renais. Um dano em uma estrutura quase sempre afeta as demais secundariamente. Assim, o dano glomerular severo prejudica o fluxo do sistema vascular peritubular; inversamente ocorre destruição tubular associada ao aumento da pressão intraglomerular e a liberação de citocinas e quimiocinas indutoras, ocasionando esclerose glomerular. Independentemente da origem há uma tendência para doença renal crônica e, em última análise, para a ocorrência de danos em todos os quatro componentes do rim, culminando na *doença renal de estágio final*. Por essas razões, os sinais e sintomas iniciais da doença renal são particularmente importantes no discernimento da causa da doença e, portanto, são referidos na discussão de cada uma delas. A reserva funcional do rim é grande, e muitos danos podem vir a ocorrer antes de a disfunção renal tornar-se evidente.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DAS DOENÇAS RENAIS

As manifestações clínicas das doenças renais podem ser agrupadas em síndromes razoavelmente bem definidas. Algumas são peculiares nas doenças glomerulares e outras são compartilhadas por diversas doenças renais. Antes de listarmos as síndromes, alguns termos devem ser definidos.

Azotemia é uma elevação dos níveis plasmáticos de ureia e creatinina, e geralmente reflete uma redução da taxa de filtração glomerular (TFG). A TFG pode estar diminuída como consequência da doença renal intrínseca ou de causas extrarrenais. A *azotemia pré-renal* ocorre quando há hipoperfusão dos rins *na ausência de lesão parenquimatosa,* o que reduz a TFG. A *azotemia pós-renal* é resultado da obstrução do fluxo de urina abaixo do nível do rim. O alívio da obstrução é seguido pela correção da azotemia.

Quando a azotemia dá origem a manifestações clínicas e alterações bioquímicas sistêmicas, é denominada *uremia*. A uremia é caracterizada não só por falha na função excretora, mas também por uma série de alterações metabólicas e endócrinas resultantes da lesão renal. Há, além disso, envolvimento gastrointestinal secundário (p. ex., gastroenterite urêmica), neuromuscular (p. ex., neuropatia periférica) e cardiovascular (p. ex., pericardite fibrinosa urêmica).

Passaremos agora a uma breve descrição das principais síndromes renais:

- A *síndrome nefrítica* é resultante de lesão glomerular e caracterizada por hematúria de início agudo e geralmente macroscópica (hemácias livres na urina), proteinúria

discreta a moderada, azotemia, edema e hipertensão; é a forma clássica de apresentação da glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica.

- A *síndrome nefrótica* é uma síndrome glomerular caracterizada por severa proteinúria (maior que 3,5 g/dia em adultos), hipoalbuminemia, edema grave, hiperlipidemia e lipidúria (lípidios na urina).
- A *hematúria assintomática* ou *proteinúria* não nefrótica, ou a combinação delas, é usualmente uma manifestação de anormalidades glomerulares sutis.
- A *glomerulonefrite rapidamente progressiva* está associada a lesão glomerular grave e resulta em perda da função renal em poucos dias ou semanas. Manifesta-se por hematúria, células vermelhas dismórficas e cilíndricos hemáticos no sedimento urinário, e proteinúria discreta a moderada.
- A *doença renal aguda* é dominada por oligúria ou anúria (ausência de fluxo da urina) e azotemia de início recente. Pode resultar de lesão glomerular (como a glomerulonefrite rapidamente progressiva), lesão intersticial, lesão vascular (como a microangiopatia trombótica) ou lesão tubular aguda.
- A *doença renal crônica*, caracterizada por sintomas prolongados e sinais de uremia, é o resultado de lesões renais progressivas originárias de causas diversas e pode culminar na doença renal de estágio final, necessitando de diálise ou transplante.
- A *infecção urinária* se caracteriza por bacteriúria e piúria (bactérias e leucócitos na urina). A infecção pode ser sintomática ou assintomática, e pode afetar os rins (*pielonefrite*) ou somente a bexiga (*cistite*).
- A *nefrolitíase* (cálculo renal) manifesta-se por cólica renal, hematúria e formação recorrente de cálculos.

Além dessas síndromes renais, a *obstrução do trato urinário* e os *tumores renais* também são comuns, manifestando sinais e sintomas relacionados a disfunção renal. Serão discutidos mais adiante.

DOENÇAS GLOMERULARES

As desordens que afetam os glomérulos constituem uma categoria clinicamente importante de doença renal. Os glomérulos consistem em uma rede de capilares que se anastomosam e são revestidos por duas camadas de epitélio. O epitélio visceral (composto por podócitos) é uma porção intrínseca da parede capilar, enquanto o epitélio parietal reveste o espaço de Bowman (espaço urinário), cavidade que recebe o primeiro ultrafiltrado plasmático. A parede capilar do glomérulo é a unidade de filtração e consiste nas seguintes estruturas (Figs. 13-1 e 13-2):

- Uma fina camada de *células endoteliais* fenestradas, cada fenda com aproximadamente 70-100 nm de diâmetro.
- Uma *membrana basal glomerular* (MBG) com espessa camada central elétron-densa, a *lâmina densa*, e as camadas periféricas mais finas elétron-lucentes, a *lâmina rara interna* e a *lâmina rara externa*. A MBG consiste em colágeno (principalmente tipo IV), laminina, proteoglicanos polianiônicos, fibronectina e muitas outras glicoproteínas.
- *Podócitos*, que são células estruturalmente complexas que possuem processos interdigitantes implantados e aderidos à lâmina rara externa da membrana basal. Os *pedicelos* adjacentes são separados por *fendas de filtração* de 20-30 nm de espessura, que são interligadas por um fino diafragma de fenda composto em grande parte por nefrina.
- O tufo glomerular é sustentado por *células mesangiais* que repousam entre os capilares. Uma matriz mesangial semelhante à membrana basal forma uma malha na qual as células mesangiais são dispostas. Essas células, de origem mesenquimal, são contráteis e capazes de proliferar, depositando colágeno e outros componentes da matriz, além de secretar diversos mediadores biologicamente ativos.

Normalmente, o sistema de filtração glomerular é extraordinariamente permeável à água e a pequenos solutos, e quase completamente impermeável a moléculas de tamanho e carga molecular semelhantes às da albumina (proteína de 70.000 kDa). Essa permeabilidade seletiva, chamada de função de barreira glomerular, distingue as várias moléculas proteicas, a depender do tamanho (quanto maiores, menos permeáveis), da carga (quanto mais catiônicas, mais permeáveis) e da configuração. As características da barreira normal dependem de uma complexa estrutura da parede capilar, da integridade da MBG e de muitas moléculas aniônicas presentes na parede, incluindo os proteoglicanos ácidos da MBG e as sialoglicoproteínas dos revestimentos celulares epiteliais e endoteliais. *Os podócitos também são fundamentais para a manutenção da função de barreira glomerular.* Os diafragmas podocitários (diafragmas de fenda) são importantes barreiras de difusão para proteínas plasmáticas e, além disso, o podócito é o principal tipo celular responsável pela síntese dos componentes da MBG.

Nos últimos anos, muito se descobriu sobre a arquitetura molecular da barreira de filtração glomerular. A *nefrina*, uma glicoproteína transmembrana, é o maior componente dos diafragmas entre os pedicelos. Moléculas de nefrina adjacentes aos pedicelos se ligam através de pontes dissulfeto no centro do diafragma de fenda. A porção intracelular da nefrina interage com diversas proteínas de sinalização e componentes do citoesqueleto (Fig. 13-1). A nefrina e suas proteínas associadas, incluindo a *podocina*, têm um papel crucial na manutenção da permeabilidade seletiva da barreira de filtração glomerular. Esse papel é drasticamente demonstrado por doenças hereditárias graves nas quais mutações da nefrina ou de suas proteínas associadas são relacionadas a eliminação anormal de proteínas plasmáticas na urina, dando origem à síndrome nefrótica (discutida adiante). Essa observação sugere que defeitos adquiridos na função ou estrutura do diafragma podocitário constituem um importante mecanismo de proteinúria, marca registrada da síndrome nefrótica.

Os glomérulos podem ser lesados por diversos mecanismos e no decurso de grande número de doenças sistêmicas (Tabela 13-1). Doenças imunomediadas, como lúpus eritematoso sistêmico, desordens vasculares como hipertensão e síndrome urêmica hemolítica, doenças metabólicas como diabetes melito, e algumas condições puramente hereditárias, como síndrome de Alport, frequentemente afetam os glomérulos. Essas patologias são denominadas *doenças glomerulares secundárias* para diferenciar daquelas nas quais o rim é o único ou o principal órgão envolvido. Esta última constitui os vários tipos de *doenças glomerulares primárias*, que serão discutidos ainda nesta seção. As alterações glomerulares de doenças sistêmicas serão discutidas adiante.

Mecanismos de Lesão e Doença Glomerular

Embora pouco se saiba sobre os agentes etiológicos e eventos desencadeadores, está claro que os mecanismos imunes estão

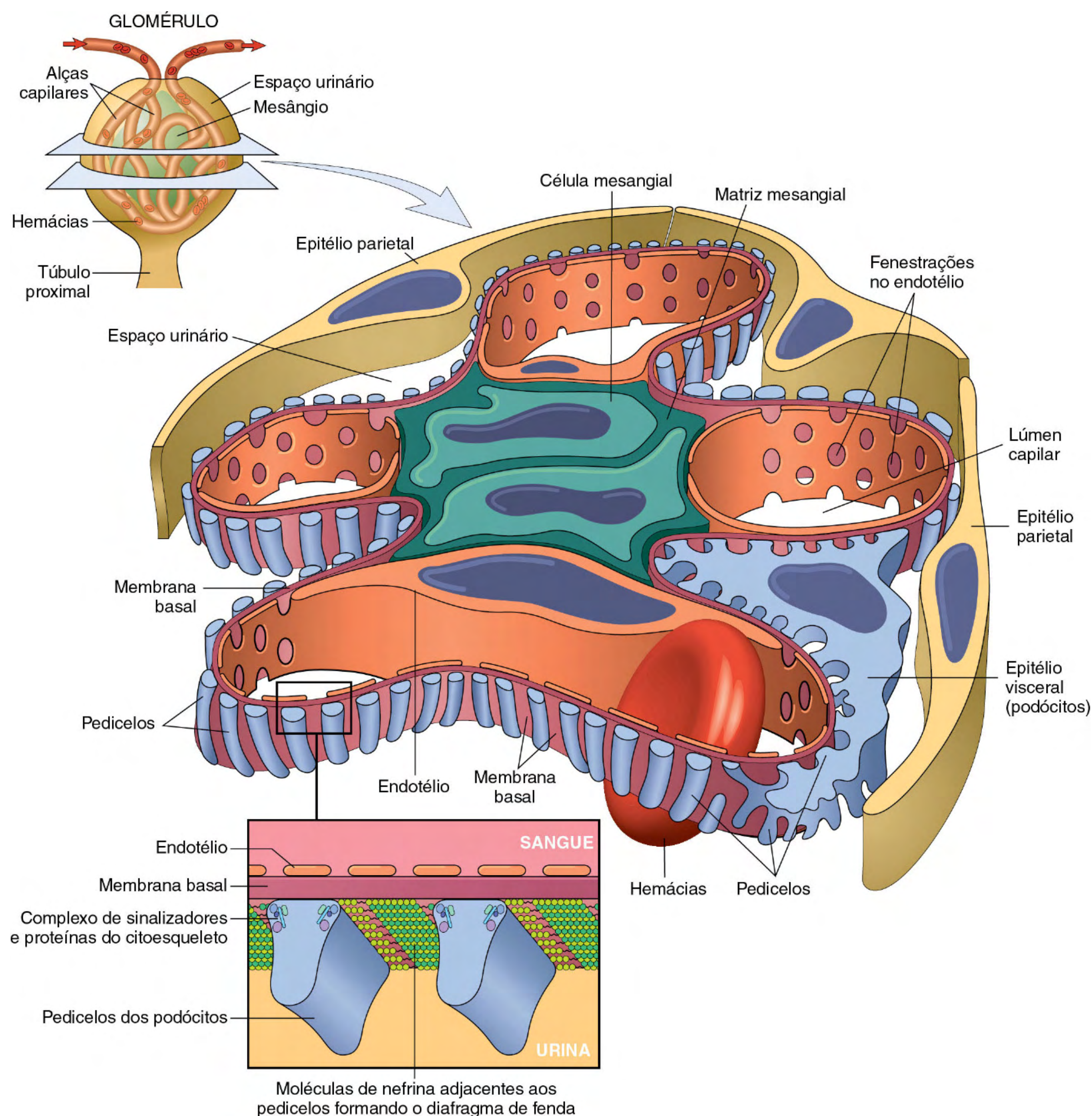


Figura 13-1 Representação esquemática de um lobo glomerular normal.

envolvidos na maioria dos tipos de doenças glomerulares primárias e em muitos dos transtornos glomerulares secundários. Experimentalmente, a glomerulonefrite (GN) pode ser prontamente induzida pela deposição de anticorpos. Depósitos de imunoglobulinas associadas a componentes do complemento são frequentemente encontrados em pacientes com GN. Mecanismos imunes celulares podem também atuar em determinadas doenças glomerulares.

Duas formas de lesão associadas a anticorpos foram estabelecidas: (1) lesão resultante da deposição de complexos solúveis antígeno-anticorpo circulantes no glomérulo e (2) lesão por anticorpos que reagem *in situ* no glomérulo, seja com antígenos glomerulares insolúveis intrínsecos, seja com moléculas implantadas dentro do glomérulo (Fig. 13-3). Além disso, há evidências de que anticorpos dirigidos contra os componentes celulares glomerulares possam causar lesão glomerular. Essas vias não são mutuamente exclusivas e, em seres humanos, todos podem contribuir para o desenvolvimento da lesão.

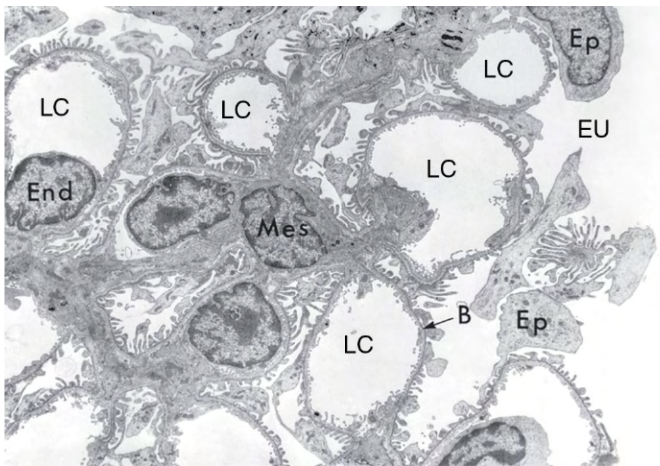


Figura 13-2 Micrografia eletrônica de pequeno aumento de um glomérulo renal de rato. B, membrana basal; LC, lúmen capilar; End, endotélio; Ep, células do epitélio visceral (podócito) com pedicelos; Mes, mesângio; EU, espaço urinário.

Tabela 13-1 Doenças Glomerulares

Doenças Glomerulares Primárias
Doença de lesão mínima
Glomeruloesclerose focal e segmentar
Nefropatia membranosa
Glomerulonefrite pós-infecciosa aguda
Glomerulonefrite membranoproliferativa
Nefropatia por IgA
Glomerulopatias Secundárias a Doenças Sistêmicas
Nefrite por lúpus (lúpus eritematoso sistêmico)
Nefropatia diabética
Amiloidose
Glomerulonefrite secundária a mieloma múltiplo
Síndrome de Goodpasture
Poliangiite microscópica
Granulomatose de Wegener
Púrpura de Henoch-Schönlein
Glomerulonefrite relacionada à endocardite bacteriana
Microangiopatia trombótica
Doenças Hereditárias
Síndrome de Alport
Doença de Fabry
Podocitos — mutações nas proteínas do diafragma de fenda

GN, glomerulonefrite; IgA, imunoglobulina A

Glomerulonefrite Causada por Imunocomplexos Circulantes

A patogenia das doenças causadas por imunocomplexos é discutida em detalhes no Capítulo 4. Aqui, o que será apresentado é uma breve revisão sobre as principais características que se relacionam com lesão glomerular na GN.

Com relação às doenças mediadas por imunocomplexos, o glomérulo pode ser considerado um "espectador inocente", pois não incita a reação. Os antígenos que desencadeiam a formação dos complexos imunes não são de origem glomerular, podendo ser endógenos, como na GN associada a lúpus eritematoso sistêmico, ou exógenos, como ocorre na GN que se segue a certas infecções bacterianas (estreptocócica), virais (hepatite B), parasitárias (malária pelo *Plasmodium falciparum*) e por espiroquetas (*Treponema pallidum*). Muitas vezes, o antígeno desencadeador é desconhecido, como na maioria dos casos de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP).

Qualquer que seja o antígeno, os complexos antígeno-anticorpo são formados *in situ* ou na circulação e então aprisionados nos glomérulos, *onde produzem lesão, que em grande parte se deve à ativação do complemento e ao recrutamento de leucócitos*. As lesões ainda podem ocorrer pela ligação de receptores Fc nos leucócitos independentemente da ativação do sistema complemento, como pela ligação cruzada dos receptores Fc com anticorpos IgG que também resultam na ativação de leucócitos e degranulação dos mesmos. Independentemente do mecanismo envolvido, as lesões glomerulares usualmente consistem em infiltração leucocitária (exsudação) nos glomérulos e variável proliferação de células endoteliais, mesangiais e epiteliais parietais. A microscopia eletrônica revela os imunocomplexos como depósitos ou aglomerados elétron-densos que se encontram em um dos três sítios: no mesângio, entre as células endoteliais e a MBG (depósitos subendoteliais) ou entre a superfície externa da MBG e os podócitos (depósitos subepiteliais). Esses depósitos podem estar localizados em mais de um sítio no mesmo caso. A presença de imunoglobulinas e das proteínas do sistema complemento nesses depósitos pode ser demonstrada por microscopia de imunofluorescência (Fig. 13-4, A). *O padrão e a localização dos depósitos de imunocomplexos contribuem para distinguir entre os vários tipos de GN.*

Uma vez depositados nos rins, os imunocomplexos podem eventualmente ser degradados ou fagocitados, principalmente por leucócitos infiltrados e células mesangiais, e a reação inflamatória pode então desaparecer. Esse curso ocorre quando a exposição ao antígeno desencadeador é limitada e de curta duração, como na maioria dos casos de GN pós-estreptocócica ou nas infecções agudas. Entretanto, se for fornecido um suprimento contínuo de antígenos, com repetidos ciclos de formação e deposição de imunocomplexos, a lesão poderá ocorrer, levando a GN crônica. Em alguns casos, a fonte de exposição antigênica é evidente, como na infecção pelo vírus da hepatite B e nos autoantígenos nucleares do lúpus eritematoso sistêmico. Em outros casos, entretanto, o antígeno é desconhecido. A deposição de imunocomplexos circulantes como mecanismo de lesão é bem estudado em modelos animais, mas não é comumente identificado em doenças humanas.

Glomerulonefrite Causada por Imunocomplexos In Situ

A deposição de anticorpos nos glomérulos é a principal via de lesão glomerular. Como foi observado, os anticorpos nesse tipo de lesão reagem diretamente com antígenos fixados ou implantados no glomérulo. Vários fatores contribuem para as alterações morfológicas e estruturais na GN: as reações imunes *in situ*, o aprisionamento de complexos circulantes, a interação entre esses dois eventos, determinantes hemodinâmicos locais e estruturais do glomérulo. Os anticorpos também podem reagir *in situ* com antígenos não glomerulares previamente "implantados", os quais podem estar localizados no rim por interagirem com diversos componentes intrínsecos do glomérulo. Os antígenos implantados incluem complexos nucleossomais (em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico), produtos bacterianos, endostroptosina, uma proteína expressa por estreptococos do grupo A; grandes proteínas agregadas (p. ex., imunoglobulinas G agregadas [IgG]), que tendem a se depositar no mesângio; imunocomplexos dessas proteínas, uma vez que contêm sítios reativos para futuras interações com anticorpos livres, antígenos livres ou complemento. A maioria desses antígenos implantados induz um padrão granular de deposição

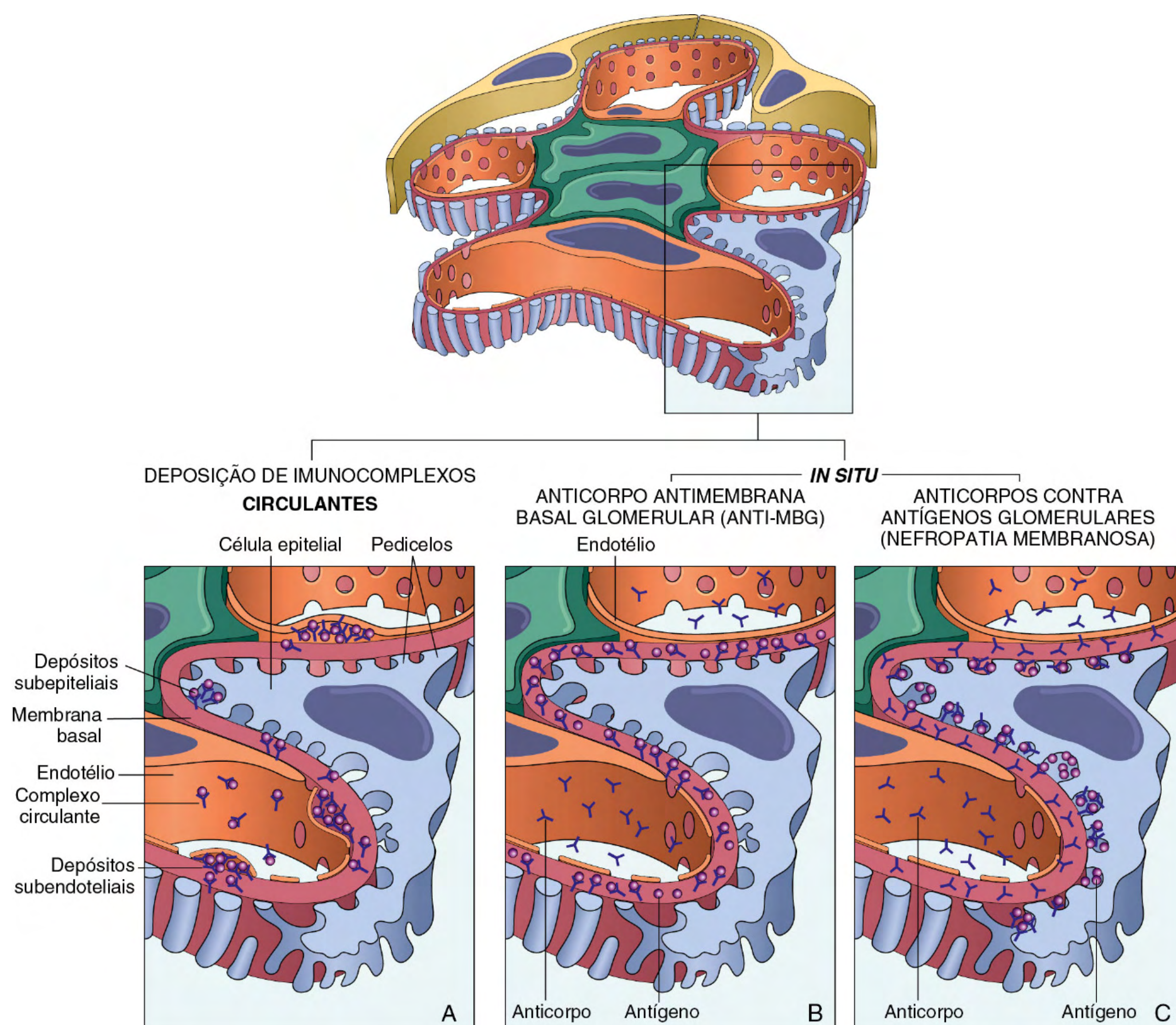


Figura 13-3 Lesão glomerular mediada por anticorpos. A lesão pode resultar da deposição de complexos imunes circulantes ou da formação de complexos *in situ*. **A,** A deposição de imunocomplexos circulantes forma um padrão granular de imunofluorescência. **B,** Glomerulonefrite por anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) é caracterizada por um padrão linear de deposição na imunofluorescência. **C,** Anticorpos contra componentes glomerulares se depositam em padrão granular.

de imunoglobulinas, como pode ser visto pela microscopia de imunofluorescência.

Os seguintes fatores afetam a localização de antígenos, anticorpos ou imunocomplexos no glomérulo: a carga molecular e o tamanho dos reagentes, a hemodinâmica glomerular, a função mesangial, e a integridade da carga seletiva da barreira glomerular. A localização desses componentes, por sua vez, determina a resposta a uma lesão glomerular. Estudos com modelos experimentais mostraram que complexos depositados no endotélio ou subendotélio causam uma reação inflamatória no glomérulo com infiltração de leucócitos e exuberante proliferação de células glomerulares residentes. Em contraste, anticorpos dirigidos para a região subepitelial dos capilares glomerulares são em grande parte não inflamatórios e causam lesões semelhantes às da nefrite de Heymann ou da nefropatia membranosa.

Glomerulonefrite Induzida por Anticorpos Antimembrana Basal Glomerular

A doença mais bem caracterizada nesse grupo é a glomerulonefrite crescêntrica induzida por anticorpos anti-MBG (Fig. 13-3, B). Nesse tipo de lesão, os anticorpos são dirigidos contra antígenos fixos na MBG. Isso tem sua correlação experimental na nefrite de roedores, chamada *nefrite nefrotóxica sérica*. Ela é produzida em ratos por injeções de anticorpos anti-MBG de coelhos ou outras espécies imunizadas com tecido renal de rato. *Glomerulonefrite induzida por anticorpos em seres humanos são resultado da formação de autoanticorpos dirigidos contra a MBG.* A deposição desses anticorpos cria um padrão linear difuso quando os anticorpos ligados são visualizados ao microscópio de imunofluorescência, contrastando com o padrão glomerular descrito em outras formas de nefrite causada por imunocom-

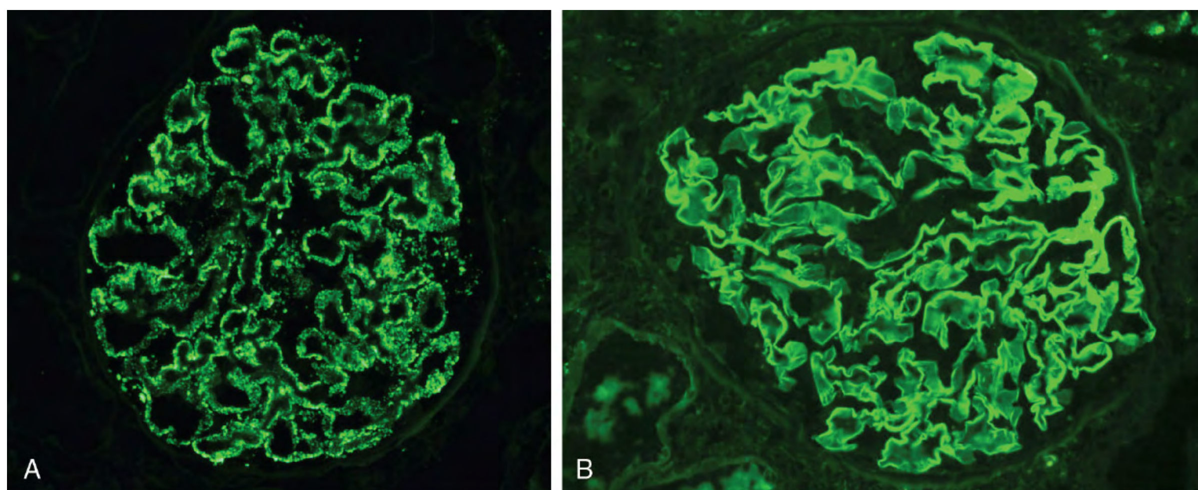


Figura 13-4 Dois padrões de deposição de complexo imune são vistos ao microscópio de imunofluorescência. **A,** Granular, característico da deposição de imunocomplexos circulantes e formados *in situ*. **B,** Linear, característica clássica da glomerulonefrite por anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG). *(Cortesia do Dr. J. Kowalewska, Departamento de Patologia, University of Washington, Seattle, Washington.)*

plexos (Fig. 13-4, B). Essa distinção é útil entre os diagnósticos de doença glomerular. A mudança conformacional na cadeia α3 do colágeno tipo IV da MBG parece ser a chave para indução da autoimunidade. Às vezes, os anticorpos anti-MBG fazem reações cruzadas com a membrana basal dos alvéolos pulmonares, resultando em lesões renais e pulmonares simultâneas (*síndrome de Goodpasture*). Embora a GN induzida por anticorpos anti-MBG seja responsável por menos de 1% dos casos humanos de GN, a doença resultante pode ser muito grave. Muitos exemplos de GN crescêntrica mediada por anticorpos anti-MBG são caracterizados por dano glomerular severo, com necrose e formação de crescentes, além do desenvolvimento de uma síndrome clínica de GN rapidamente progressiva (veja adiante).

Mediadores da Lesão Imune

Uma vez que os reagentes imunes estão localizados no glomérulo, como o dano glomerular acontece? Uma importante via para o início da lesão mediada por anticorpos envolve a ativação do complemento e o recrutamento de leucócitos (Fig. 13-5). A ativação do complemento pela via clássica conduz a liberação de agentes quimiotáticos (principalmente C5a) por neutrófilos e monócitos. Neutrófilos liberam proteases, que causam degradação da MBG; radicais livres derivados do oxigênio, que causam dano celular; e metabólitos do ácido araquidônico, que contribuem para a redução na TFG. Entretanto, esse mecanismo se aplica somente a alguns tipos de GN, pois a maioria contém poucos neutrófilos nos glomérulos lesados. Nesses casos, a lesão independe da presença de neutrófilo, mas é dependente do complemento e possivelmente causada pelo complexo de ataque à membrana C5b-C9, formado na MBG. A lesão da célula epitelial sublítica e esse complexo podem induzir a secreção de diversos mediadores inflamatórios pelas células epiteliais e mesangiais. A via alternativa da lectina ligante de manose pode ser ativada pela lesão celular ou apoptose, também levando ao dano glomerular (Fig. 13-5).

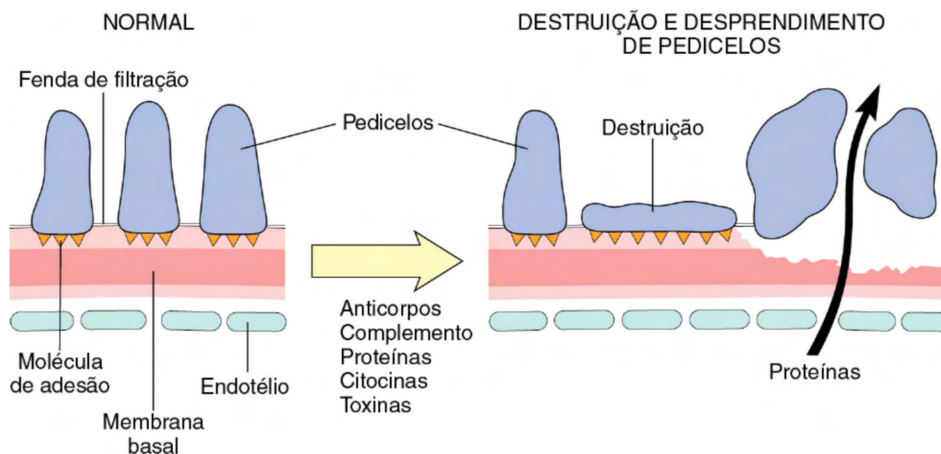


Figura 13-5 Lesão de podócitos. A sequência postulada pode ser iniciada por anticorpos contra antígenos de podócitos, toxinas, citocinas e outros fatores. As características mais comuns dos podócitos lesionados são destruição de pedicelos e destacamento da membrana basal. Esses defeitos permitem perda de proteínas plasmáticas para o espaço urinário.

Anticorpos contra antígenos das células glomerulares também podem causar danos diretos aos glomérulos ou no diafragma de fenda. Os anticorpos são suspeitos de estar envolvidos em certas desordens nas quais os imunocomplexos não são encontrados. Outros mediadores de dano glomerular incluem:

- *Monócitos e macrófagos*, que se infiltram no glomérulo nas reações mediadas por anticorpos e mediados por células; quando ativados, liberam diversos mediadores.
- Linfócitos T sensibilizados durante o curso de reações celulares imunomediadas podem causar lesão glomerular. Em algumas formas de GN experimental, a doença pode ser induzida pela tranferência de linfócitos T sensibilizados. A lesão mediada por linfócitos T pode explicar casos em que não existem depósitos de anticorpos ou de imunocomplexos, ou os depósitos existentes não se relacionam com a gravidade do dano. No entanto, tem sido difícil estabelecer um papel causal para os linfócitos T ou para a lesão mediada por células imunes na GN humana.
- *Plaquetas*, que se agregam no glomérulo durante lesão imunomediada e liberam prostaglandinas e fatores de crescimento.
- *Células glomerulares residentes* (epitelial, mesangial e endotelial), que podem ser estimuladas a secretar mediadores como citocinas (interleucina 1), metabólitos do ácido araquidônico, fatores de crescimento, óxido nítrico e endotelina.
- *Trombina*, produzida em consequência de trombose intraglomerular, causa infiltração de leucócitos e proliferação de células glomerulares pelo desencadeamento de receptores ativados por protease (PAR).

Em essência, todos os mediadores descritos na discussão sobre inflamação no Capítulo 2 podem contribuir para a lesão glomerular.

Outros Mecanismos de Lesão Glomerular

Outros mecanismos contribuem para danos glomerulares em certas desordens renais primárias. Dois deles merecem especial destaque devido à sua importância: lesão de podócitos e perda de nefróns.

Lesão de Podócitos

As lesões de podócitos podem ser induzidas por anticorpos contra antígenos dos podócitos, por toxinas, como no modelo experimental de proteinúria induzida pela puromicina, ocasionadas por certas citocinas ou, ainda, por fatores circulantes mal caracterizados, como em alguns casos de glomeruloesclerose focal segmentar. A lesão de podócitos é caracterizada por alterações morfológicas, que incluem destruição dos pedicelos, vacuolização, retração e desprendimento de células da MBG, e clinicamente por proteinúria. Na maioria das lesões glomerulares, as alterações no diafragma de fenda são a chave no desenvolvimento da proteinúria (Fig. 13-5). Anormalidades funcionais do diafragma de fenda também podem resultar de mutações nos seus componentes estruturais, como nefrina e podocina associadas. Tais mutações causam formas hereditárias raras de síndrome nefrótica.

Perda de Néfrons

Uma vez que ocorra lesão renal, seja glomerular ou em qualquer outra estrutura, e haja destruição de néfrons suficiente para reduzir a TFG para 30-50% do normal, haverá inexorável progressão para doença renal de estágio final. As pessoas afetadas têm proteinúria, e seus rins apresentam glomeruloesclerose generalizada. Tal esclerose progressiva pode ser iniciada, pelo menos em parte, por alterações adaptativas que ocorrem no glomérulo remanescente, não destruído pela doença inicial. Esse glomérulo remanescente sofre hipertrofia para manter a função renal. Essa hipertrofia é associada a mudanças hemodinâmicas, envolvendo o fluxo sanguíneo e a pressão transcapilar (hipertensão) capilar, ocasionando aumento na TFG desses néfrons. Essas alterações tornam-se "mal-adaptativas" e levam a mais lesões endoteliais e dos podócitos, aumentando a permeabilidade glomerular para proteínas, com consequente acúmulo proteico e lipídico na matriz mesangial. Isso é seguido por obliteração capilar, aumento da deposição de matriz mesangial e de proteínas plasmáticas, além da consequente esclerose glomerular segmentar (afetando uma porção) ou global (completa). A última resulta em maiores reduções na massa de nefróns e em um círculo vicioso de glomeruloesclerose progressiva.

RESUMO

Lesão Glomerular

- Lesão imune mediada por anticorpos é um importante mecanismo de dano glomerular, principalmente por meio da cascata do complemento e por leucócitos. Anticorpos também podem ser diretamente citotóxicos para as células glomerulares.
- As formas mais comuns de GN mediada por anticorpos são causadas pela deposição de imunocomplexos. Esses imunocomplexos podem ser produzidos a partir de antígenos circulantes exógenos (p. ex., microrganismos) ou antígenos endógenos *in situ* (p. ex., nefropatia membranosa). Esses imunocomplexos demonstram um padrão granular de deposição.
- Autoanticorpos contra componentes da MBG (doença mediada por anticorpos anti-MBG) estão frequentemente associados com lesões severas e apresentam padrão de deposição linear de anticorpos.
- Imunocomplexos e anticorpos causam lesão por ativação do complemento e recrutamento de leucócitos, com liberação de diversos mediadores e, às vezes, por dano direto aos podócitos.

Agora trataremos dos tipos específicos de GN e das síndromes glomerulares que eles produzem.

Síndrome Nefrótica

A síndrome nefrótica refere-se a um complexo quadro clínico que inclui:

- *Proteinúria maciça*, com perda diária de 3, 5 g de proteínas na urina ou mais, em adultos.
- *Hipoalbuminemia*, com níveis plasmáticos de albumina menores que 3 g/dL
- *Edema generalizado*, considerado a manifestação clínica mais óbvia
- *Hiperlipidemia e lipidúria*

A síndrome nefrótica tem diversas causas que compartilham uma fisiopatologia comum (Tabela 13-2). Em todas, há um desarranjo nas paredes dos capilares do glomérulo que resulta

em aumento da permeabilidade a proteínas plasmáticas. Qualquer aumento na permeabilidade, resultante de alterações estruturais ou físico-químicas da MBG, permite que as proteínas escapem do plasma para o filtrado glomerular. Com a proteinúria de longa duração ou severa, a albumina sérica estará reduzida, resultando em hipoalbuminemia e em queda na pressão plasmática coloidosmótica. Como discutido no Capítulo 3, a diminuição no volume intravascular e no fluxo sanguíneo renal desencadeia aumento na liberação de renina pelas células justaglomerulares renais. A renina, por sua vez, estimula o eixo angiotensina-aldosterona, que promove a retenção de sal e água pelo rim. Essa tendência é exacerbada pela redução na secreção cardíaca de fatores natriuréticos. Em face da proteinúria contínua, essas alterações agravam ainda mais o edema e, se não corrigidas, podem levar ao desenvolvimento de edema generalizado (denominado *anasarca*). No início, há discreta ou nenhuma azotemia, hematúria ou hipertensão.

A origem da hiperlipidemia é mais obscura. Presumivelmente, a hipoalbuminemia desencadeia um aumento na síntese de lipoproteínas no fígado ou a proteinúria maciça provoca a perda de um inibidor da sua síntese. Há também transporte anormal de partículas lipídicas circulantes e diminuição no seu catabolismo. A lipidúria, por sua vez, reflete o aumento na permeabilidade da MBG para lipoproteínas.

As frequências relativas de muitas causas de síndrome nefrótica variam de acordo com a idade (Tabela 13-2). Em crianças de 1-7 anos de idade, por exemplo, a síndrome nefrótica é quase sempre causada por uma lesão renal primária, enquanto entre os adultos é mais frequente devido a manifestações renais de doenças sistêmicas. As causas mais comuns de síndrome nefrótica sistêmica em adultos são diabetes, amiloidose e lúpus eritematoso sistêmico. As lesões renais produzidas por essas desordens são descritas no Capítulo 4. As mais importantes lesões glomerulares primárias que caracteristicamente levam à síndrome nefrótica são glomeruloesclerose focal e segmentar, e a doença de lesão mínima. A última é mais importante em crianças, e a primeira, em adultos.

Tabela 13-2 Causas de Síndrome Nefrótica

Causa	Prevalência (%)*	
	Crianças	Adultos
Doença Glomerular Primária		
Nefropatia membranosa	5	30
Doença de lesão mínima	65	10
Glomeruloesclerose focal e segmentar	10	35
Glomerulonefrite membranoproliferativa	10	10
Nefropatia por IgA e outras	10	15
Doenças Sistêmicas com Manifestações Renais		
Diabetes melito		
Amiloidose		
Lúpus eritematoso sistêmico		
Ingestão de drogas (ouro, penicilamina, heroína)		
Infecções (malária, sífilis, hepatite B, HIV)		
Tumores malignos (carcinoma, melanoma)		
Outras doenças (alergia à picada de abelha, nefrite hereditária)		

*A prevalência aproximada de doença primária é de 95% dos casos em crianças e 60% em adultos. A prevalência aproximada de doença sistêmica é de 5% dos casos em crianças e 40% em adultos.
HIV, vírus da imunodeficiência humana.

Duas outras lesões primárias, a nefropatia membranosa e a glomerulonefrite membranoproliferativa, também produzem comumente a síndrome nefrótica. Essas quatro lesões serão discutidas individualmente.

Doença de Lesão Mínima

A doença de lesão mínima é uma desordem relativamente benigna e a mais frequente causa de síndrome nefrótica em crianças. À microcopia óptica, o *glomérulo tem aparência normal, mas evidencia obliteração difusa de pedicelos quando visto ao microscópio eletrônico.* Embora possa ocorrer em qualquer idade, essa condição é mais comum em crianças de 1-7 anos de idade.

A patogenia da proteinúria na doença de lesão mínima continua a ser elucidada. Mas, com base em alguns estudos experimentais, a proteinúria tem sido atribuída a um fator circulante, possivelmente derivado de linfócitos T, que causa dano nos podócitos e obliteração de pedicelos. Entretanto, nem a natureza de tal fator putativo nem um papel causal dos linfócitos T são estabelecidos na doença humana.

MORFOLOGIA

Sob o microscópio óptico, o glomérulo aparece normal, dando assim origem ao nome “doença de lesão mínima” (Fig. 13-6, A). As células dos túbulos contorcidos proximais frequentemente são carregadas de gotículas de proteínas e lipídios, mas essa característica é secundária à reabsorção tubular de lipoproteínas que passam através do glomérulo doente. Mesmo sob microscópio eletrônico, a MBG aparece normal. A única anormalidade glomerular óbvia é a **obliteração uniforme e difusa dos pedicelos** (Fig. 13-6, B). O citoplasma dos podócitos apresenta-se assim achatado sobre o aspecto externo da MBG, obliterando a rede de arcadas entre os podócitos e a MBG. Há também vacuolização de células epiteliais, formação de microvilos e destacamentos focais ocasionais, sugerindo alguma forma de lesão nos podócitos. Com reversão das alterações nos podócitos (p. ex., resposta a corticosteroides), a proteinúria cessa.

Curso Clínico

A doença se manifesta com o desenvolvimento insidioso da síndrome nefrótica em criança saudável. Na maioria dos pacientes, não há hipertensão, e a função renal é preservada. A perda proteica usualmente está confinada às proteínas menores do plasma, principalmente albumina (proteinúria seletiva). O prognóstico para crianças com essa desordem é bom. *Mais de 90% das crianças respondem rapidamente à corticoterapia;* entretanto, a proteinúria pode recorrer em mais de dois terços dos pacientes inicialmente tratados, e alguns podem se tornar dependentes de corticoides. Menos de 5% desenvolvem doença renal crônica após os 25 anos; é provável que a maioria das pessoas desse subgrupo apresente síndrome nefrótica causada por glomeruloesclerose focal e segmentar não detectada por biópsia. Devido à capacidade de resposta à terapia em crianças, essa doença deve ser diferenciada de outras causas de síndrome nefrótica em pacientes que não respondem ao tratamento. Adultos com essa doença também respondem ao tratamento, mas a resposta é mais lenta, e as recaídas são mais comuns.

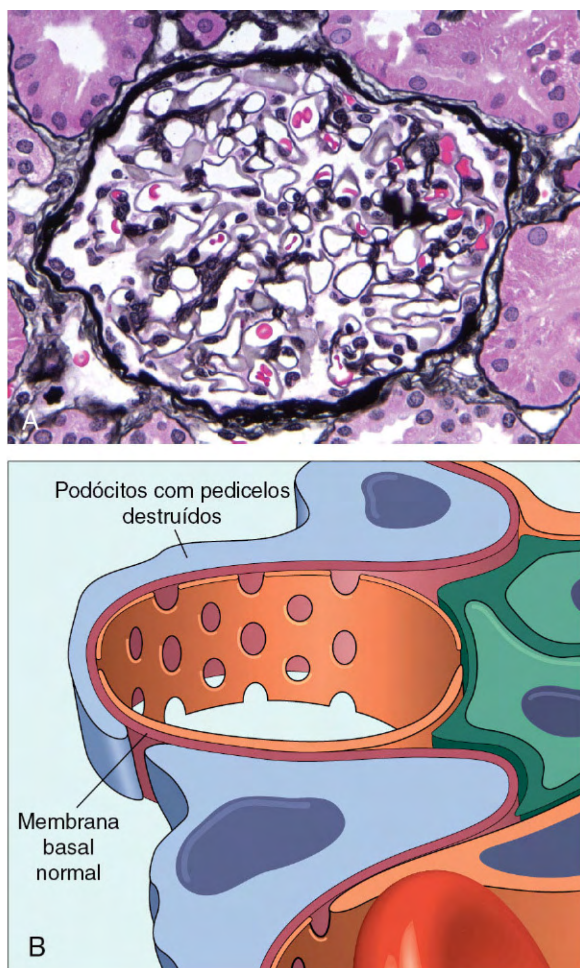


Figura 13-6 Doença de lesão mínima. **A,** Sob microscopia óptica e coloração pela prata metenamina, o glomérulo tem aspecto normal, com delicada membrana basal. **B,** Representação esquemática demonstrando destruição difusa dos pedicelos, sem deposição de complexos imunes.

Glomeruloesclerose Focal e Segmentar

A glomeruloesclerose focal e segmentar (GFS) é caracterizada histologicamente por esclerose afetando alguns mas não todos os glomérulos (*distribuição focal*) e envolvendo somente um segmento do glomérulo afetado (*envolvimento segmentar*). Esse quadro histológico frequentemente está associado à síndrome nefrótica. A GFS pode ser primária (idiopática) ou secundária a uma das seguintes condições:

- Associada a outras condições, como infecção por HIV (nefropatia por HIV) ou uso de heroína (nefropatia por heroína)
- Como evento secundário a outras formas de glomerulonefrite (p. ex., nefropatia por IgA)
- Como má adaptação à perda de néfrons (como descrito anteriormente)
- Nas formas hereditárias e congênitas. A herança dominante autossômica está associada a mutações nas proteínas do citoesqueleto e podocina, ambas necessárias para a integridade dos podócitos. Além disso, uma variante de sequência no gene da apolipoproteína L1 (*APOL1*) no cromossomo 22 parece estar fortemente associada ao aumento do risco de GFS, bem como de insuficiência renal em indivíduos afrodescendentes.

A GFS é responsável por aproximadamente 20-30% de todos os casos de síndrome nefrótica, sendo cada vez mais comum em adultos e crianças.

PATOGENIA

A patogenia da glomeruloesclerose focal e segmentar primária é desconhecida. Alguns pesquisadores têm sugerido que a GFS seja uma fase na evolução da doença de lesão mínima. Outros defendem que sejam entidades clinicopatológicas distintas desde o início. Em todo caso, **as lesões aos podócitos representam o evento inicial para a GFS primária**. Tal como ocorre na doença de lesão mínima, fatores circulantes de permeabilidade produzidos por linfócitos têm sido propostos também como causa. A deposição de massas hialinas no glomérulo representa o acúmulo de proteínas plasmáticas e lipídios em focos de lesão onde se desenvolve a esclerose. IgM e proteínas do complemento são comumente encontradas nas lesões e, por isso, são suspeitas de causar danos inespecíficos em glomérulos danificados. A recorrência de proteinúria e subsequente GFS em rim transplantado, em alguns pacientes que tiveram GFS, algumas vezes 24 horas após o transplante, suporta a ideia de que mediadores circulantes são a causa de lesões nos podócitos em alguns casos.

MORFOLOGIA

Na GFS, inicialmente é afetada apenas uma parte dos glomérulos (por isso, o termo ***focal***), principalmente os glomérulos justamedulares. Com a progressão da doença, todos os localizados no córtex também são afetados. No exame histológico, a glomeruloesclerose focal e segmentar é caracterizada por lesão em alguns tufos glomerulares, enquanto outros não apresentam lesão (por isso, ***segmentar***). Assim, o envolvimento é tanto focal como segmentar (Fig. 13-7). O glomérulo afetado exibe **aumento da matriz mesangial, obliteração do lúmen capilar e deposição de massas hialinas e gotículas lipídicas.** A microscopia de imunofluorescência frequentemente revela a retenção não específica de imunoglobulinas, usualmente IgM, e proteínas do complemento nas áreas de hialinose. À microscopia eletrônica, os podócitos exibem **obliteração dos pedicelos**, como na doença de lesão mínima.

A progressão da doença leva a esclerose global dos glomérulos com pronunciada atrofia tubular e fibrose intersticial. Esse avançado quadro é de difícil diferenciação de outras formas de doença glomerular crônica descritas mais adiante.

Uma variação morfológica chamada de **glomerulopatia colapsante** é cada vez mais descrita e se caracteriza por colapso e esclerose de todo o tufo glomerular, além de hiperplasia dos podócitos. Essa é a mais severa manifestação de GFS e pode ser idiopática ou associada a infecção pelo HIV, toxicidade induzida por drogas e lesões microvasculares. Tem prognóstico particularmente ruim.

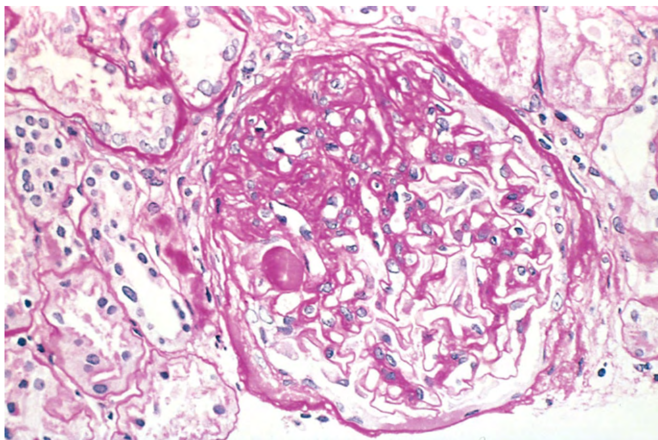


Figura 13-7 Fotomicrografia em grande aumento mostrando glomeruloesclerose focal e segmentar, coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS), com deposição cicatricial obliterando a luz capilar e acúmulo de matriz preenchendo uma porção do glomérulo.

(Cortesia do Dr. H. Rennke, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Curso Clínico

Em crianças, é importante distinguir a GFS da doença de lesão mínima, uma vez que o curso clínico das duas é marcadamente diferente. A incidência de hematúria e hipertensão é mais alta em pessoas com GFS do que naquelas com doença de lesão mínima; em geral, a resposta a corticoesteroides é baixa. Pelo menos 50% dos pacientes com GFS desenvolvem rim de estágio final em até 10 anos. Adultos tipicamente apresentam quadro pior que as crianças.

Nefropatia Membranosa

A nefropatia membranosa é uma doença lentamente progressiva bastante comum em indivíduos entre 30-60 anos de idade. *É caracterizada morfologicamente pelo acúmulo de depósitos de imunoglobulinas ao longo da superfície subepitelial da membrana basal.* Inicialmente, o glomérulo pode apresentar-se normal à microscopia óptica, mas casos mais tardios mostram *espessamento difuso das paredes dos capilares*.

Em torno de 85% dos casos de nefropatia membranosa são causados por autoanticorpos que reagem (reação cruzada) com antígenos expressos pelos podócitos. Sua recorrência (nefropatia membranosa secundária) é secundária a outras doenças sistêmicas, incluindo:

- Infecções (hepatite B crônica, sífilis, esquistossomose e malária)
- Tumores malignos, particularmente carcinoma de pulmão e de cólon e melanoma
- Lúpus eritematoso sistêmico e outras condições autoimunes
- Exposição a sais inorgânicos (ouro e mercúrio)
- Drogas (penicilina, captopril, agentes anti-inflamatórios não esteroidais)

PATOGENIA

A nefropatia membranosa é uma forma crônica de glomerulonefrite mediada por imunocomplexos, induzida por anticorpos que reagem *in situ* com antígenos endógenos ou que se implantam no glomérulo. Um antígeno endógeno de podócitos, o receptor fosforilase A2, é o antígeno mais frequentemente envolvido na produção de autoanticorpos.

A nefropatia membranosa tem como modelo experimental a nefrite de Heymann, que é induzida em animais pela imunização dos mesmos com proteínas das células com borda em escova, que também estão presentes nos podócitos. Os anticorpos que são produzidos reagem com um antígeno localizado na parede capilar do glomérulo, resultando na deposição de material granular (**formação de imunocomplexos *in situ***) e proteinúria, sem inflamação severa.

Um curioso aspecto dessa doença é que o complexo antígeno-anticorpo causa dano nos capilares, apesar da ausência de células inflamatórias. Provavelmente, ocorre lesão pela ativação do complemento, que está comumente presente nas lesões da nefropatia membranosa. É hipotetizado que a ativação do complemento leva à formação do complexo de ataque à membrana C5b-C9, que lesa diretamente as células mesangiais e podócitos, causando proteinúria e perda das fendas filtrantes.

MORFOLOGIA

Histologicamente, o principal achado na nefropatia membranosa é o **espessamento difuso e uniforme da parede capilar glomerular** (Fig. 13-8, A). A microscopia eletrônica revela que esse espessamento é causado, em parte, pela formação de **depósitos subepiteliais** entre a membrana basal glomerular e as células epiteliais que a recobrem (**padrão de cúpula ou espícula**) (Fig. 13-8, B). Com a progressão da doença, essas espículas fecham-se sobre os depósitos imunes, incorporando-os à MBG. Como em outros casos de síndrome nefrótica, os **pedicelos apresentam-se obliterados**. Com o progredir da doença, os depósitos incorporados podem eventualmente desparecer, formando cavidades na MBG. A deposição progressiva de matriz na membrana basal glomerular induz o espessamento da membrana basal, fazendo com que o glomérulo possa sofrer esclerose. A imunofluorescência mostra **depósitos granulares** típicos de imunoglobulinas e complemento ao longo da MBG (Fig. 13-4, A).

Curso Clínico

A maioria dos casos de nefropatia membranosa apresenta-se como síndrome nefrótica insidiosa, usualmente sem doença antecedente; alguns indivíduos podem ter menores graus de proteinúria. Em contraste com doença de lesão mínima, a proteinúria é não seletiva, com perda urinária de globulinas, bem como de pequenas moléculas de albumina, e costumeiramente não é responsiva à terapia com corticosteroides. Causas secundárias de nefropatia membranosa devem ser descartadas. A nefropatia membranosa segue um curso notoriamente variável e frequentemente indolente. Embora a proteinúria persista em mais de 60% dos pacientes com nefropatia membranosa, somente cerca de 40% sofrem com a progressão da doença, culminando em falência renal depois de 2-20 anos. Cerca de 10-30% dos pacientes têm um curso mais benigno com remissão parcial ou completa da proteinúria.

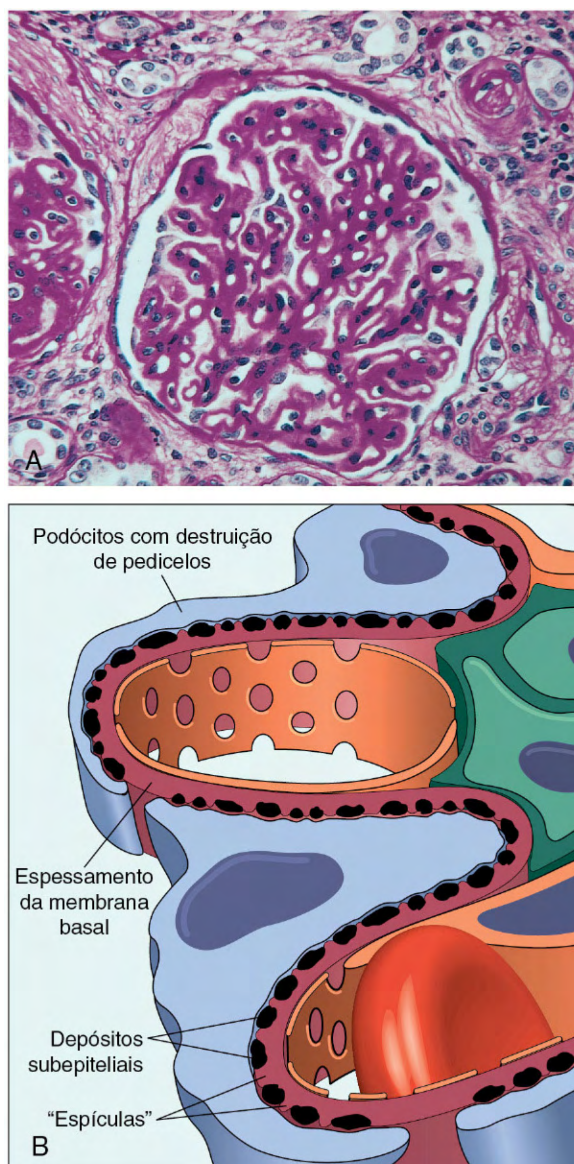


Figura 13-8 Nefropatia membranosa. **A,** Espessamento difuso da membrana basal glomerular (coloração pelo ácido periódico de Schiff, PAS). **B,** Ilustração esquemática demonstrando depósitos subepiteliais, destruição de pedicelos e a presença de espículas na membrana basal, entre os depósitos imunes.

Glomerulonefrite Membranoproliferativa e Doença de Déposito Denso

A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) é caracterizada histologicamente por alterações na MBG e no mesângio, além da proliferação de células glomerulares. É responsável por 5-10% dos casos de síndrome nefrótica idiopática em crianças e adultos. Alguns pacientes apresentam somente hematúria ou proteinúria não nefrótica, outros exibem um quadro nefrótico-nefrítico combinado. Os dois principais tipos de GNMP (I e II) têm sido tradicionalmente diferenciados pelos achados ultraestruturais, de imunofluorescência, microscópicos e patogênicos, mas eles são agora reconhecidos como entidades separadas, denominadas GNMP tipo I e doença de depósito denso (antigamente GNMP tipo II). Dos dois tipos de doença, a GNMP tipo I é bem mais comum (cerca de 80% dos casos).

PATOGENIA

Mecanismos patogênicos diferentes estão envolvidos no desenvolvimento da GNMP e da doença de depósito denso.

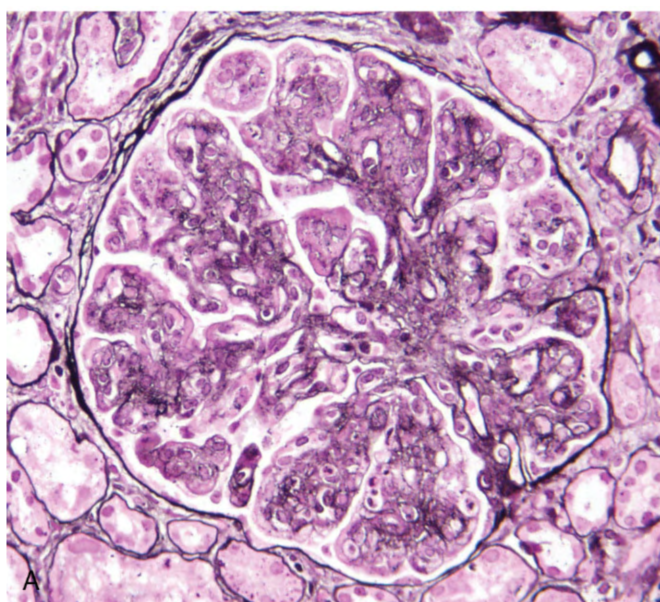
- **Alguns casos de GNMP tipo I podem ser causados por imunocomplexos circulantes**, semelhante à doença do soro crônica, ou podem ocorrer devido a antígenos implantados com subsequente formação de imunocomplexos *in situ*. Em qualquer um dos casos, o antígeno estimulador não é conhecido. A GNMP tipo I também ocorre em associação com antigenemia nas hepatites B e C, lúpus eritematoso e infecções extrarrenais com antigenemia persistente ou episódica.
- A patogenia da **doença de depósito denso** é menos clara. **A anormalidade fundamental na doença de depósito denso parece ser por ativação excessiva do complemento.** Alguns pacientes possuem autoanticorpo contra C3 convertase, chamado **fator nefrítico C3**, que se acredita que estabilize a enzima e conduza à clivagem descontrolada de C3 e à ativação da via alternativa do complemento. Mutações no gene que codifica a proteína fator H reguladora do complemento ou autoanticorpos para o **fator H** têm sido descritas em alguns pacientes. Essas anormalidades resultam em ativação excessiva do complemento. A hipocomplementemia, mais marcada na doença de depósito denso, é produzida em parte por consumo excessivo de C3 e em parte por síntese reduzida de C3 no fígado. Ainda não está claro como as anormalidades no complemento induzem as alterações glomerulares.

MORFOLOGIA

Pela microscopia óptica, a GNMP tipo I e muitos casos de doença de depósito denso são similares. Os glomérulos apresentam-se grandes, com acentuado **aspecto lobular**, e mostram **proliferação de células mesangiais e endoteliais**, bem como leucócitos infiltrados (Fig. 13-9, A). A **MBG é espessa**, e as paredes dos capilares glomerulares frequentemente exibem duplo contorno ou o aspecto de "trilho de trem", especialmente evidente com o uso de colorações de prata ou do ácido periódico de Schiff (PAS). Essa **"divisão" da MBG** é devida à extensão de processos mesangiais e células inflamatórias para as alças dos capilares periféricos, além da deposição de matriz mesangial (Fig. 13-9, B).

A **GNMP tipo I** é caracterizada por distintos **depósitos subendoteliais elétron-densos** (Fig. 13-9, B). Pela imunofluorescência observa-se que C3 é depositada em um padrão granular irregular, e a IgG e os componentes iniciais do complemento (C1q e C4) muitas vezes estão presentes, indicando que sua patogenia se relaciona à formação do complexo imune.

Em contraste, na doença de depósito denso, a lâmina densa e o espaço subendotelial da MBG são transformados em uma estrutura extremamente elétron-densa irregular, em forma de



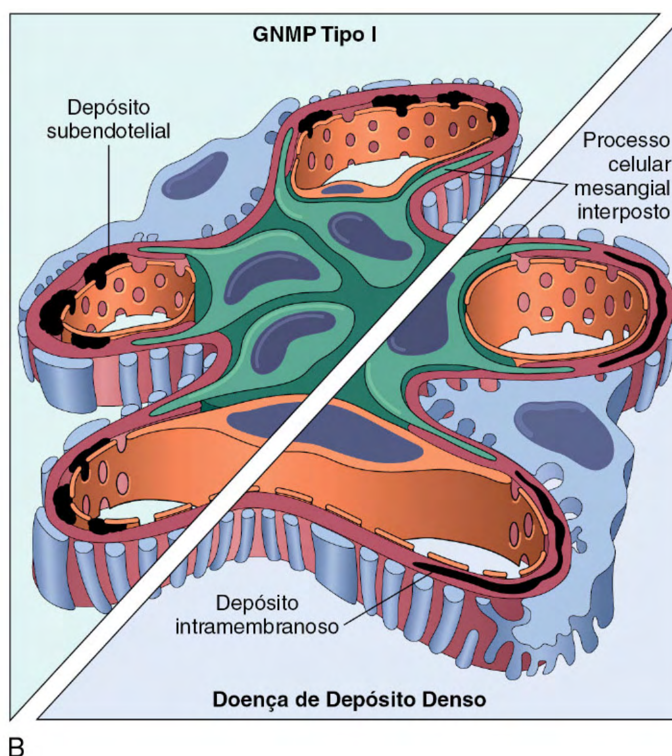


Figura 13-9 A, Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), evidenciando proliferação de células mesangiais, espessamento da membrana basal, infiltrado de leucócitos e acentuação da arquitetura lobular. **B,** Representação esquemática dos padrões em dois tipos de GNMP. No tipo I, há depósitos subendoteliais; no tipo II, agora denominada doença de depósito denso, são vistos aglomerados densos caracteristicamente intramembranosos. Em ambos os tipos, a interposição mesangial dá a aparência de divisão da membrana basal quando vistos ao microscópio óptico.

fita, como resultado da deposição de material de composição desconhecida. C3 está presente em fragmentos irregulares e focos lineares segmentares nas membranas basais e no mesângio. IgG e componentes iniciais da via do complemento clássica (C1q e C4) estão usualmente ausentes.

Curso Clínico

O principal modo de apresentação (em aproximadamente 50% dos casos) é a síndrome nefrótica, embora GNMP ou doença de depósito denso possam começar como nefrite aguda ou proteinúria leve. O prognóstico de GNMP tipo I geralmente é ruim. Em um estudo, nenhum dos 60 pacientes acompanhados por 1-20 anos mostrou remissão completa, 40% progrediram para doença renal de estágio final, 30% tiveram graus variáveis de insuficiência renal e os 30% remanescentes tiveram síndrome nefrótica persistente sem falência renal. A doença de depósito denso carrega o pior prognóstico e tende a recorrer mais frequentemente em pacientes receptores de transplante renal. A GNMP tipo I pode ocorrer em associação com outras desordens (*GNMP secundária*), como lúpus eritematoso sistêmico, hepatites B e C, doenças hepáticas crônicas e infecções bacterianas crônicas. De fato, muitos casos denominados idiopáticos podem estar associados com hepatite C e crioglobulinemia.

RESUMO

Síndrome Nefrótica

- A síndrome nefrótica é caracterizada por proteinúria, que resulta em hipoalbuminemia e edema.
- Lesão de podócitos é um mecanismo subjacente de proteinúria, e pode ser o resultado de causas não imunes (como na doença de lesão mínima e GFS) ou de mecanismos imunológicos (como na nefropatia membranosa).
- *Doença de lesão mínima* é a mais frequente causa de síndrome nefrótica em crianças, manifestando-se por proteinúria e obliteração de pedicelos glomerulares sem depósitos de anticorpos; a patogenia é desconhecida; a doença responde bem à terapia com corticoesteroides.
- A *GFS* pode ser primária (lesão de podócito por mecanismo desconhecido) ou secundária (p. ex., como consequência de glomerulonefrite prévia, hipertensão ou infecções, como pelo vírus da imunodeficiência humana, HIV); o glomérulo mostra obliteração focal e segmentar da luz do capilar e perda de pedicelos; a doença frequentemente é resistente à terapia e pode progredir para doença renal de estágio final.
- *Nefropatia membranosa* é causada por uma resposta autoimune, a maioria frequentemente direcionada contra os

receptores de fosfolipase A_2 dos podócitos; é caracterizada por depósitos subepiteliais granulares de anticorpos causando espessamento da MBG, perda de pedicelos e infiltrado inflamatório ausente ou discreto; a doença frequentemente é resistente à terapia de corticosteroide.
- A GNMP e a doença de depósito denso são agora reconhecidas como entidades distintas. A GNMP é causada pela deposição de imunocomplexos; a doença de depósito denso é uma consequência de falhas no sistema complemento. Ambas podem se apresentar com aspectos nefrótico e/ou nefrítico.

Síndrome Nefrítica

A síndrome nefrítica é um complexo clínico, de início usualmente agudo, caracterizada por (1) *hematúria* com glóbulos vermelhos dismórficos e cilindros hemáticos lançados na urina; (2) algum grau de *oligúria e azotemia*; (3) *hipertensão.*

Embora a proteinúria e mesmo o edema também possam estar presentes, eles usualmente não são severos como na síndrome nefrótica. As lesões que causam a síndrome nefrítica têm em comum a proliferação das células dentro do glomérulo, frequentemente acompanhada por infiltrado leucocitário inflamatório. Essa reação inflamatória lesa gravemente as paredes dos capilares, permitindo que o sangue passe para a urina e induzindo alterações hemodinâmicas que levam à redução da TFG. A TFG reduzida é manifestada clinicamente por oligúria, retenção de fluidos e azotemia. A hipertensão é provavelmente o resultado da retenção de fluidos e algum aumento na liberação de renina a partir do rim isquêmico.

A síndrome nefrítica aguda pode ser produzida por desordens sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico, ou ser secundária a doença glomerular primária. A última é exemplificada pela GN pós-infecciosa aguda.

Glomerulonefrite Pós-infecciosa Aguda (Pós-estreptocócica)

A GN pós-infecciosa aguda é uma das desordens glomerulares que ocorre mais frequentemente e tem como causa a deposição glomerular de imunocomplexos resultando em dano às células glomerulares e infiltração de leucócitos, especialmente neutrófilos. O antígeno estimulante pode ser exógeno ou endógeno. O modelo para o padrão exógeno é visto na GN pós-estreptocócica. Infecções por outros microrganismos também podem estar associadas à GN pós-estreptocócica. Estas incluem certas infecções pneumocócicas e estafilocócicas, bem como diversas doenças virais comuns, como caxumba, sarampo, varicela e hepatites B e C. Antígenos endógenos, como os que são produzidos no lúpus eritematoso sistêmico, também podem causar GN proliferativa, mas mais comumente resultam em nefropatia membranosa (anteriormente descrita), sem os infiltrados de neutrófilos que são característicos de GN pós-infecciosa.

O caso clássico de GN pós-estreptocócica se desenvolve em crianças, 1-4 semanas após a recuperação de uma infecção estreptocócica do grupo A. Somente certas amostras "nefritogênicas" de estreptococos β-hemolíticos evocam doença glomerular. Na maioria dos casos, a infecção inicial está localizada na faringe ou pele.

PATOGENIA

GN pós-estreptocócica é uma doença imunomediada na qual a lesão tissular é primariamente causada pela ativação do complemento pela via clássica. Características típicas de doença do complexo imune, como hipocomplementemia e depósitos granulares de IgG e complemento na MBG, podem ser vistas. Os antígenos mais relevantes provavelmente são proteínas estreptocócicas. Antígenos específicos implicados na patogenia incluem enterotoxina B estreptocócica (SPE B) e GAPDH estreptocócica. Ambos ativam a via alternativa do complemento e têm afinidade por proteínas glomerulares e plasmina. Não é claro se os complexos imunes são formados principalmente na circulação ou *in situ* (o último por ligação de anticorpos a antígenos bacterianos implantados na MBG).

MORFOLOGIA

Pela microscopia óptica, a alteração mais característica na GN pós-infecciosa é a **celularidade aumentada** dos tufos glomerulares que afeta quase todos os glomérulos, por isso é **difusa** (Fig. 13-10, A). A celularidade aumentada é causada por proliferação das células endoteliais e mesangiais, além de infiltração de neutrófilos e monócitos. Às vezes, há necrose das paredes dos capilares. Em poucos casos, "crescentes" (descritos adiante) podem ser observados dentro do espaço urinário, formados em resposta a lesão inflamatória severa. O microscópio eletrônico mostra complexos imunes depositados na superfície subendotelial, intramembranosa ou, mais frequentemente, aninhados na **superfície subepitelial** da MBG (Fig. 13-10, B). Depósitos mesangiais também estão ocasionalmente presentes. Estudos usando imunofluorescência revelam **depósitos granulares de IgG e complemento** dispersos nas paredes dos capilares e de algumas áreas mesangiais, correspondendo aos depósitos visualizados ao microscópio eletrônico. Esses depósitos usualmente desaparecem em cerca de dois meses.

Curso Clínico

O início da doença renal tende a ser abrupto, caracterizado por mal-estar, febre leve, náusea e síndrome nefrítica. Em casos usuais, oligúria, azotemia e hipertensão apresentam-se discretos a moderados. Caracteristicamente, há hematúria macroscópica, pela qual a urina aparece marrom turva em vez de vermelho brilhante. Alguns graus de proteinúria são uma constante característica da doença e, como mencionado, ocasionalmente pode ser severa o suficiente para produzir a síndrome nefrótica. Os níveis séricos do complemento são baixos durante a fase ativa da doença, e os títulos de anticorpos anti-estreptolisina O são elevados nos casos pós-estreptocócicos.

A recuperação ocorre na maioria das crianças em casos epidêmicos. Algumas crianças desenvolvem GN rapidamente progressiva devido a lesão severa com formação de crescentes ou doença renal crônica pelas cicatrizes secundárias. O prognóstico em casos esporádicos de doença renal de último estágio é mais reservado. Em adultos, 15-50% das pessoas afetadas desenvolveram doença renal de último estágio nos poucos anos seguintes ou em 1-2 décadas, dependendo da severidade

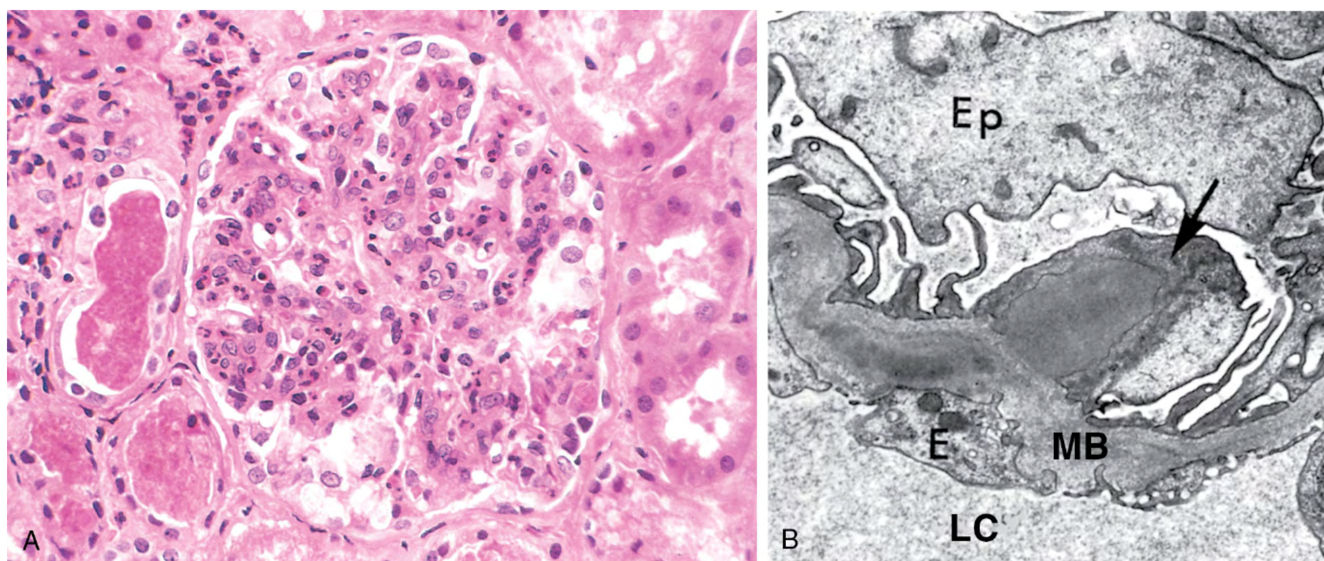


Figura 13-10 Glomerulonefrite pós-estreptocócica. **A,** A hipercelularidade glomerular é causada por inúmeros leucócitos intracapilares e proliferação de células glomerulares intrínsecas. Note a luz tubular preenchida por cilindro de hemácias. **B,** Típico depósito subepitelial elétron-denso em forma de "monte" (*seta*), além de depósitos intramembranosos. MB, membrana basal; LC, lúmen capilar; E, endotélio; Ep, células do epitélio visceral.

clínica e histológica. Em contraste, em crianças, a prevalência de cronicidade depois de casos esporádicos de GN pós-infecciosa aguda é muito baixa.

Nefropatia por IgA

Essa condição usualmente afeta crianças e adultos jovens, e começa como um episódio de hematúria macroscópica que ocorre 1-2 dias após uma infecção inespecífica do trato respiratório superior. Tipicamente, a hematúria dura vários dias e em seguida desaparece, podendo recorrer em poucos meses. Pode haver dor local. *A nefropatia por IgA é uma das causas mais comuns de hematúria microscópica ou macroscópica recorrente e é a doença glomerular mais comumente diagnosticada por biópsia renal no mundo.*

A marca registrada da doença é a deposição de IgA no mesângio. Alguns pesquisadores têm considerado a nefropatia por IgA, uma variante localizada da *púrpura de Henoch-Schönlein*, também caracterizada por deposição de IgA no mesângio. Entretanto, em contraste com a nefropatia por IgA, que é puramente uma desordem renal, a púrpura de Henoch-Schönlein é uma síndrome sistêmica que envolve pele (púrpura eruptiva), trato gastrointestinal (dor abdominal), articulações (artrite) e rins.

PATOGENIA

Evidências acumuladas sugerem que a nefropatia por IgA está associada a uma anormalidade na sua produção e depuração ou mesmo na produção de anticorpos contra a IgA glicosilada anormalmante. A IgA, a principal imunoglobulina das secreções mucosas, está aumentada em 50% dos pacientes com nefropatia por IgA, devido ao aumento da produção de IgA subtipo I por plasmócitos na medula óssea. Em adição, imunocomplexos contendo IgA estão presentes em alguns casos. Influência genética é sugerida pela ocorrência dessa condição em famílias e irmãos com HLA (antígenos de histocompatibilidade humano) idênticos e pelo aumento da frequência de certos HLA e genótipos complementares em algumas populações. Estudos também sugerem uma anormalidade na glicosilação da imunoglobulina IgA I, reduzindo a depuração plasmática e favorecendo a sua deposição no mesângio. Essa IgA I anormal pode também expulsar anticorpos IgG glicano-específicos. A proeminente deposição mesangial de IgA pode decorrer do aprisionamento de imunocomplexos IgA e da ausência de CIq e C4 em pontos do glomérulo para ativação da via alternativa do complemento. Tomadas em conjunto, essas pistas sugerem que indivíduos suscetíveis geneticamente, com exposição respiratória ou gastrointestinal a microrganismos ou outros antígenos (p. ex., vírus, bactérias, proteínas alimentares) podem desenvolver aumento na síntese de IgA, algumas das quais são anormalmente glicosiladas, e a deposição de IgA e de imunocomplexos contendo IgA no mesângio, onde ativam a via alternativa do complemento e iniciam a lesão glomerular. Em apoio a esse cenário, a nefropatia por IgA ocorre com frequência aumentada em indivíduos com doença celíaca, nos quais defeitos na mucosa intestinal estão presentes, e na doença hepática, onde há depuração hepatobiliar defeituosa de complexos IgA **(secundária à nefropatia por IgA)**.

MORFOLOGIA

Histologicamente, as lesões na nefropatia por IgA variam consideravelmente. O glomérulo pode ser normal ou apresentar espessamento mesangial e inflamação segmentar confinada a alguns glomérulos (GN proliferativa focal), proliferação mesangial difusa (GN mesangioproliferativa) ou, mais raramente, GN com crescentes. O quadro característico na imunofluorescência é de **deposição mesangial de IgA**, frequentemente com C3 e properdina, e quantidades menores de IgG ou IgM (Fig. 13-11). Componentes iniciais da via clássica do complemento geralmente estão ausentes. Microscopia eletrônica confirma a presença de depósitos elétron-densos no mesângio. Os depósitos podem se estender para a área subendotelial das paredes capilares adjacentes na minoria dos casos, geralmente aqueles com proliferação focal. Achados de biópsia podem ajudar a prever se haverá progressão ou resposta ao tratamento.

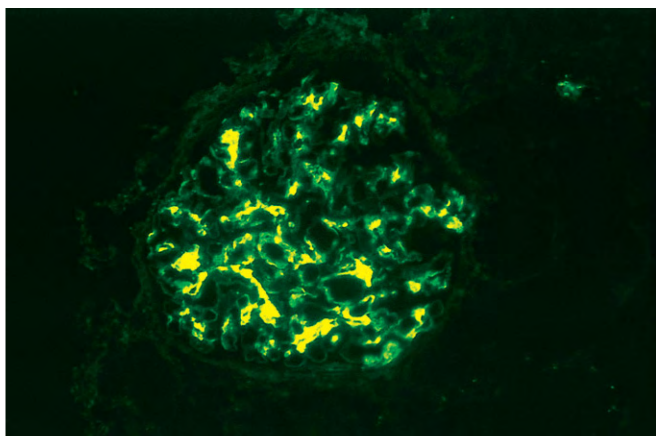


Figura 13-11 Nefropatia por IgA. Imunofluorescência característica dos depósitos de IgA, principalmente nas regiões mesangiais. IgA, imunoglobulina A.

Curso Clínico

A doença afeta mais frequentemente crianças e adultos jovens. Mais da metade dos pacientes com nefropatia por IgA apresenta hematúria macroscópica após infecção do sistema respiratório ou, menos comumente, do trato urinário ou gastrointestinal; 30-40% têm somente hematúria microscópica, com ou sem proteinúria, e 5-10% desenvolvem uma síndrome nefrítica aguda típica. A hematúria dura, geralmente, vários dias e depois diminui, retornando em um período de poucos meses. O curso subsequente é altamente variável. Muitos pacientes mantêm função renal normal por décadas. A progressão lenta para falência renal crônica ocorre em 25-50% dos casos após um período de 20 anos. Achados na biópsia renal podem ajudar a identificar aqueles casos com pior prognóstico, indicados pela proliferação mesangial difusa, esclerose segmentar, proliferação endocapilar ou fibrose tubulointersticial.

Nefrite Hereditária

A nefrite hereditária pertence a um grupo de doenças glomerulares hereditárias causadas por *mutações nos genes que codificam proteínas da MBG.* A entidade mais bem estudada é a *síndrome de Alport*, na qual a nefrite é acompanhada por surdez nervosa e distúrbios oculares diversos, incluindo deslocamento de retina, catarata posterior e distrofia da córnea.

PATOGENIA

A MBG é composta em grande parte por colágeno tipo IV, produzido a partir de heterotrímeros de α3, α4 e α5. Essa forma do colágeno tipo IV é essencial para a função normal da retina, cóclea e glomérulos. Mutações em qualquer uma das cadeias α resulta em montagem defeituosa de heterotrímeros e, consequentemente, nas manifestações da síndrome de Alport.

MORFOLOGIA

No exame histopatológico, na nefrite hereditária, o glomérulo aparece sem alterações até o final do curso, quando pode ocorrer esclerose secundária. Em alguns rins, células intersticiais assumem aparência espumosa como resultado do acúmulo de gorduras neutras e mucopolissacarídeos (**células espumosas**), e em reação à marcada proteinúria. Com a progressão, o aumento da glomeruloesclerose, esclerose vascular, atrofia tubular e fibrose intersticial são alterações típicas. Sob microscopia eletrônica, a **membrana basal do glomérulo é delgada** e atenuada no início do curso. No final do decurso, a MBG desenvolve focos irregulares de espessamento ou atenuação com pronunciada divisão e laminação da lâmina densa, produzindo aspecto trançado.

Curso Clínico

A herança é heterogênea e está mais comumente ligada ao cromossomo X, como resultado de mutação do gene que codifica a cadeia α5 do colágeno tipo IV. Os homens, portanto, tendem a ser afetados mais frequentemente e mais gravemente que as mulheres e são mais suscetíveis de desenvolver insuficiência renal. Raramente a herança é autossômica recessiva ou dominante, ligada a defeitos nos genes que codificam α3 ou α4 do colágeno tipo IV. Pessoas com nefrite hereditária apresentam idade entre 5-20 anos, com hematúria macroscópica e microscópica, proteinúria e insuficiência renal evidente que ocorre entre 20-50 anos de idade.

Mulheres que carregam genes ligados à síndrome de Alport geralmente são assintomáticas ou apresentam sinais limitados a hematúria persistente, que, na maioria dos casos, está associada a curso clínico benigno. Nesses pacientes, espécimes de biópsia mostram somente afinamento da MBG.

RESUMO

Síndrome Nefrítica

- A síndrome nefrítica é caracterizada por hematúria, oligúria com azotemia, proteinúria e hipertensão.
- A mais comum causa é a lesão glomerular imunomediada, em que as lesões são caracterizadas por alterações proliferativas e infiltrado leucocitário.
- *A glomerulonefrite pós-infecciosa aguda*, geralmente, ocorre após infecção estreptocócica em crianças e adultos jovens, mas pode também ocorrer em consequência de infecções por muitos outros microrganismos; é causada por deposição de imunocomplexos, principalmente nos espaços subepiteliais, com reação neutrofílica e proliferação de células glomerulares. A maioria afeta crianças em recuperação; o prognóstico é pior nos adultos.
- *A nefropatia por IgA*, caracterizada por depósitos mesangiais de imunocomplexos contendo IgA, é considerada a maior causa mundial de síndrome nefrítica; é também causa comum de hematúria recorrente; normalmente afeta crianças e jovens adultos e possui curso clínico variável.
- *Nefrite hereditária (síndrome de Alport)* é causada por mutações nos genes que codificam o colágeno da MBG, manifestando-se com hematúria e proteinúria lentamente progressiva e declínio da função renal; à microscopia óptica, os glomérulos, inicialmente, não apresentam alterações, que apenas aparecem na fase tardia da doença.

Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva

A glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) é uma síndrome clínica e não uma forma etiológica específica de GN. É caracterizada por perda progressiva da função renal, com achados

laboratoriais típicos de síndrome nefrítica e, frequentemente, oligúria grave. Se não tratada, leva à morte por insuficiência renal dentro de um período de semanas a meses. *O achado histológico característico associado a GNRP é a presença de crescentes (GN com crescentes).*

PATOGENIA

A GN com crescentes pode ser causada por número variável de doenças, algumas restritas ao rim e outras sistêmicas. Embora nenhum mecanismo único seja capaz de explicar todos os casos, acredita-se que a maioria das lesões glomerulares seja imunomediada. A GN com crescentes pode estar associada a desordem conhecida ou ser idiopática. Quando a causa pode ser identificada, cerca de 12% dos pacientes têm GN com crescentes mediada por anticorpos anti-MBG, com ou sem envolvimento pulmonar; 44% apresentam imunocomplexos e 44% têm GN pauci-imune com crescentes. Em todos os casos há lesão glomerular grave.

Glomerulonefrite com Crescentes Mediada por Anticorpos Antimembrana Basal Glomerular

A *GN com crescentes mediada por anticorpos anti-MBG* é caracterizada por depósitos lineares de IgG e, em muitos casos, C3 na MBG, como descrito anteriormente. Em alguns pacientes, os anticorpos anti-MBG também se ligam à membrana basal dos capilares alveolares dos pulmões para produzir quadro clínico de hemorragias pulmonares associado à insuficiência renal. Esses pacientes são tidos como tendo a *síndrome de Goodpasture*, para distinguir essa condição dos casos chamados idiopáticos, nos quais o envolvimento renal ocorre na ausência de doença pulmonar. Anticorpos anti-MBG estão presentes no soro e são úteis no diagnóstico. É importante reconhecer a GN com crescentes mediada por anticorpos anti-MBG, porque esses pacientes podem ser beneficiados pela plasmaférese, que remove anticorpos patogênicos da circulação.

MORFOLOGIA

Os rins são aumentados e pálidos, frequentemente com **hemorragias petequiais** na superfície cortical. O glomérulo demonstra necrose segmentar e destruição da MBG, resultando na proliferação de células epiteliais parietais em resposta à exsudação das proteínas plasmáticas e à deposição de fibrina no espaço de Bowman. Essas lesões distintas de proliferação são chamadas **crescentes** devido ao seu formato à medida que preenchem o espaço de Bowman. Os crescentes são formados por proliferação de células parietais e migração de monócitos/macrófagos dentro do espaço de Bowman (Fig. 13-12). Número menor de outros tipos de leucócitos também pode estar presente. A porção não envolvida do glomérulo não mostra proliferação. Estudos de imunofluorescência mostram forte marcação de IgG linear e deposição de C3 ao longo da MBG (Fig. 13-4, B). Esses anticorpos geralmente reconhecem o colágeno tipo IV. Devido à distribuição difusa do colágeno tipo IV nos glomérulos, os complexos antigênicos não se agrupam em tamanho suficiente para serem vistos na microscopia eletrônica. O microscópio eletrônico pode mostrar rupturas na MBG. Os crescentes eventualmente obliteram o espaço de Bowman e comprimem o glomérulo, e podem ainda sofrer cicatrização, com desenvolvimento da glomeruloesclerose.

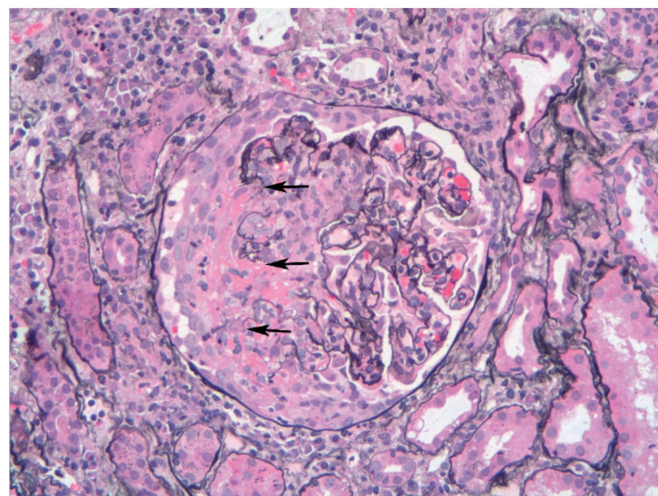


Figura 13-12 Glomerulonefrite (GN) com crescentes (coloração pela prata metenamina de Jones). Note as áreas de necrose com ruptura de alças capilares (*setas*) e destruição de estruturas glomerulares normais, e também a massa em formato de crescentes adjacentes de células em proliferação e leucócitos preenchendo o espaço urinário. A distribuição segmentar da GN com crescentes e necrosante é típica de ANCA (anticorpo anticitoplasma antineutrófilo) associada à GN com crescentes.

Glomerulonefrite com Crescentes Mediada por Imunocomplexos

Os crescentes podem ser uma complicação de qualquer complexo imune nefrítico, incluindo GN pós-estreptocócica, lúpus eritematoso sistêmico, nefropatia por IgA e púrpura de Henoch-Schönlein. Em alguns casos, imunocomplexos podem ser encontrados, mas a sua causa subjacente é indeterminada. Um achado consistente nessa forma de GN com qualquer causa é um padrão de coloração granular característico da MBG e/ou mesângio para imunoglobulina e/ou complemento em estudos de imunofluorescência. A desordem geralmente não responde à plasmaférese.

MORFOLOGIA

Há lesão grave sob a forma de **necrose segmentar** e destruição da MBG com resultante formação de crescentes, como descrito anteriormente. Entretanto, em contraste com a GN com crescentes associada a anticorpos anti-MBG, segmentos do glomérulo sem necrose mostram evidências de GN por imunocomplexos subjacentes (p. ex., proliferação difusa e exsudação leucocitária na GN pós-infecciosa ou lúpus eritematoso sistêmico; proliferação mesangial na nefropatia por IgA ou púrpura de Henoch-Schönlein). A imunofluorescência mostra um **padrão granular** característico das doenças mediadas por imunocomplexos, e o microscópio eletrônico demonstra depósitos discretos.

Glomerulonefrite Pauci-imune com Crescentes

A *GN com crescentes do tipo pauci-imune* é definida pela falta de anticorpos anti-MBG ou pela deposição significativa de imunocomplexos detectáveis por imunofluorescência e microscopia eletrônica. Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) geralmente são encontrados no soro, como descrito no Capítulo 9, e têm um papel etiopatogênico em algumas vasculites. Em

alguns casos, portanto, GN com crescentes é um componente de vasculite sistêmica, como poliangiite microscópica ou granulomatose de Wegener. Em muitos casos, entretanto, a GN pauci-imune com crescentes está limitada ao rim, sendo por isso chamada idiopática.

MORFOLOGIA

O glomérulo mostra **necrose segmentar** e a MBG rompe resultando na formação de crescentes. Segmentos glomerulares não envolvidos apresentam-se normais sem proliferação ou influxo celular inflamatório proeminente. No entanto, em contraste com a doença causada por anticorpos anti-MBG, os resultados dos estudos de imunofluorescência para a imunoglobulina e o complemento são negativos ou quase negativos, e os depósitos não são detectáveis por microscopia eletrônica.

Curso Clínico

O início da GNRP é muito semelhante ao da síndrome nefrítica, exceto pela oligúria e azotemia mais pronunciadas. Algumas vezes, a proteinúria pode ocorrer aproximando-se da faixa nefrótica. Algumas pessoas afetadas tornam-se anúricas e exigem diálise ou transplante a longo prazo. O prognóstico pode ser mais ou menos relacionado com a fração de glomérulos envolvida: pacientes nos quais os crescentes estão presentes em menos de 80% dos glomérulos têm melhor prognóstico que aqueles nos quais as porcentagens de crescentes são mais altas. A troca do plasma sanguíneo é terapêutica em pacientes com GN por anticorpos anti-MBG e doença de Goodpasture, bem como em alguns pacientes com GN pauci-imune com crescentes associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).

RESUMO

Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva

- A GNRP é uma entidade clínica com características da síndrome nefrítica e rápida perda da função renal.
- A GNRP é comumente associada a lesão glomerular grave com necrose e destruição da MBG, e subsequente proliferação de epitélio parietal (crescentes).
- A GNRP pode ser imunomediada, com formação de autoanticorpos para MBG, como ocorre na doença (mediada por anticorpos anti-MBG) ou quando surge como consequência da deposição de imunocomplexos; também pode ser pauci-imune, estando associada a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

DOENÇAS QUE AFETAM TÚBULOS E INTERSTÍCIO

A maioria das formas de lesão tubular também envolve o interstício; portanto, as duas são discutidas juntas. Serão apresentadas aqui as doenças caracterizadas por (1) envolvimento inflamatório dos túbulos e do interstício (nefrite intersticial) ou (2) lesão tubular tóxica ou isquêmica, levando ao aspecto morfológico de *lesão tubular aguda* e à síndrome clínica de *lesão renal aguda*.

Nefrite Tubulointersticial

Nefrite tubulointersticial (NTI) refere-se a um grupo de doenças renais inflamatórias que primariamente envolvem o interstício e os túbulos. Os glomérulos podem ser poupados por completo ou afetados somente no final do curso. A maioria dos casos de NTI é causada por infecção bacteriana, com a pelve renal destacadamente envolvida, daí o termo mais descritivo *pielonefrite* (de *pyelo*, "pélvis"). A expressão *nefrite intersticial* geralmente é reservada para casos de NTI de origem não bacteriana. Estes incluem lesão tubular resultante de drogas, desordens metabólicas como hipocalemia, lesões físicas como irradiação, infecções virais e reações imunes. Com base nas características clínicas e no caráter exsudativo inflamatório, independentemente do agente etiológico, a NTI pode ser dividida nas categorias crônica ou aguda. Discutimos a seguir a pielonefrite aguda, a qual sempre tem origem bacteriana, seguida pela consideração de outras formas não bacterianas de nefrite intersticial.

Pielonefrite Aguda

Pielonefrite aguda é uma inflamação supurativa comum do rim e da pelve renal causada por infecção bacteriana. É uma importante manifestação de infecção do trato urinário (ITU), que pode envolver o trato urinário inferior (cistite, prostatite, uretrite) ou superior (pielonefrite), ou ambos. Como veremos, a grande maioria dos casos de pielonefrite está associada a infecção do trato urinário inferior. A infecção, entretanto, pode permanecer localizada sem se estender até os rins. As ITUs constituem um problema clínico extremamente comum.

PATOGENIA

Os principais organismos causadores da pielonefrite aguda são bastonetes entéricos gram-negativos. *Escherichia coli* é de longe o mais comum. Outros importantes microrganismos são *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Pseudomonas*; geralmente estão associados com infecções recorrentes, especialmente em pessoas que passam por manipulações no trato urinário ou possuem anomalias congênitas ou adquiridas do trato urinário inferior (ver adiante). Estafilacocos e *Streptococcus faecalis* também podem causar pielonefrite, mas não são patógenos comuns nesse cenário.

As bactérias podem atingir os rins pelo trato urinário inferior (infecção ascendente) ou pela corrente sanguínea (infecção hematógena) (Fig. 13-13). **Infecção ascendente pelo trato urinário inferior é a mais importante e comum rota pela qual as bactérias atingem os rins.** A adesão das bactérias às superfícies mucosas é seguida pela colonização da uretra distal (ou introito nas mulheres). Propriedades do urotélio, determinadas geneticamente, e características dos agentes patogênicos bacterianos podem facilitar a adesão ao revestimento urotelial, como as fímbrias bacterianas (proteínas que atacam os receptores das células da superfície urotelial), conferindo suscetibilidade à infecção. Os organismos, em seguida, atingem a bexiga, por crescimento expansivo das colônias, movendo-se contra o fluxo urinário. Isso pode ocorrer durante cateterização uretral e cistoscopia. Embora a **disseminação hematogênica** seja menos comum, a pielonefrite aguda

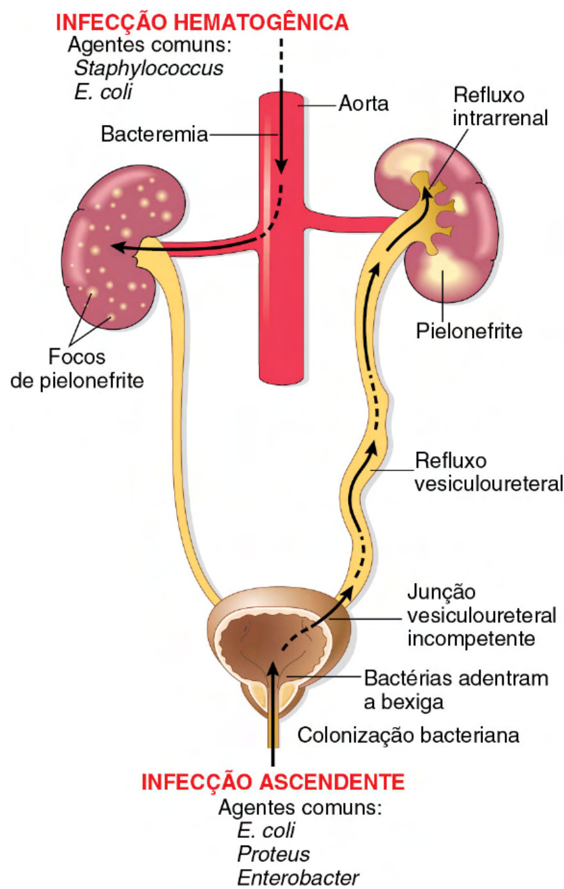


Figura 13-13 Vias de infecção renal. Infecção hematogênica resulta da disseminação bacteriana. Mais comum é a infecção ascendente que resulta de uma combinação de cistite, refluxo vesiculoureteral e refluxo intrarrenal.

pode ser causada pela semeadura dos rins por bactérias na septicemia ou endocardite infecciosa.

Na ausência de instrumentação, as ITU afetam mais comumente as mulheres. Pela proximidade da uretra feminina com o reto, a colonização por bactérias entéricas é favorecida. Além disso, uretra curta e traumas na mesma durante relações sexuais facilitam a entrada de bactérias na bexiga urinária. Normalmente, a bexiga urinária é estéril, como resultado de propriedades antimicrobianas de sua mucosa e do mecanismo de esvaziamento periódico da urina. Com a obstrução do fluxo ou a disfunção da bexiga, entretanto, o mecanismo de defesa natural da bexiga é suprimido, favorecendo as ITU. Na presença de estase, as bactérias introduzidas na bexiga podem se multiplicar intactas, sem ser lavadas ou destruídas pela parede da bexiga. A partir da bexiga urinária contaminada, a bactéria sobe ao longo dos ureteres para infeccionar a pelve renal e o parênquima. Portanto, a ITU é particularmente frequente em pacientes com obstrução do trato urinário, como pode ocorrer na hiperplasia prostática benigna e no prolapso uterino. A ITU também ocorre frequentemente no diabetes porque há aumento na suscetibilidade para infecção e disfunção neurogênica da bexiga, que por sua vez predispõe à estase.

A incompetência do orifício ureterovesical, resultando em **refluxo vesicoureteral** (RVU), é uma causa importante de infecção ascendente. O refluxo permite a ascensão da bactéria do ureter até a pelve. O RVU está presente em 20-40% das crianças jovens com ITU, geralmente como consequência de defeito congênito que resulta em incompetência da válvula ureterovesical. O RVU também pode ser adquirido, como ocorre em pessoas com bexiga flácida, resultando de lesão na medula espinhal ou disfunção vesical neurogênica secundária a diabetes. O RVU resulta em urina residual no trato urinário após micção, que favorece o crescimento bacteriano. Além disso, proporciona um mecanismo pelo qual a urina da bexiga infectada pode ser impulsionada até a pelve renal e mais profundamente no parênquima renal através de ductos abertos nas pontas das papilas (**refluxo intrarrenal**).

MORFOLOGIA

Um ou ambos os rins podem ser envolvidos. O rim afetado pode ter tamanho normal ou aumentado. **Caracteristicamente, abscessos amarelados distintos são grosseiramente aparentes na superfície renal** (Fig. 13-14). Eles podem ser dispersos ou limitados a uma região do rim, ou podem coalescer para formar uma única área ampla de supuração.

A característica histológica marcante da pielonefrite aguda é a necrose liquefativa com formação de abscessos no parênquima renal. Em estágios iniciais, a formação de pus (supuração) é limitada ao tecido intersticial, mas depois os abscessos se rompem nos túbulos. Massas grandes de neutrófilos intratubulares frequentemente estendem-se envolvendo néfrons dos ductos coletores, dando origem a cilindros leucocitários característicos lançados na urina. Geralmente, o glomérulo não é afetado.

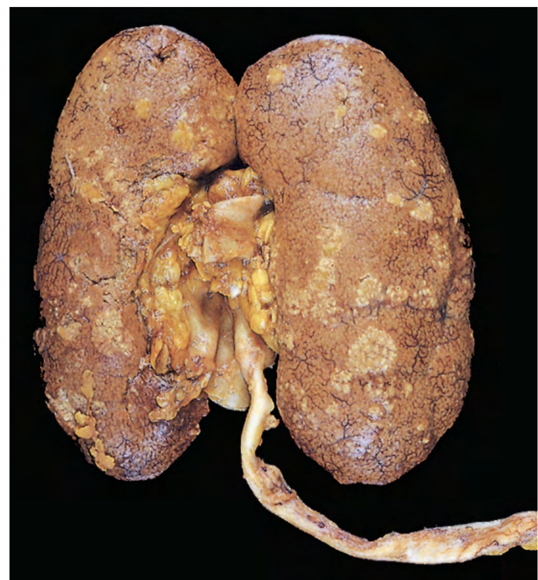


Figura 13-14 Pielonefrite aguda. A superfície cortical está repleta de abscessos focais pálidos, mais numerosos no polo superior e na região medial do rim; o polo inferior é relativamente livre de infecção. Entre os abscessos há congestão da superfície renal.

Quando a obstrução é proeminente, o pus pode não ser drenado e em seguida preencher pelve renal, cálice e ureter, produzindo pionefrose.

Uma segunda (e felizmente infrequente) forma de pielonefrite é a necrose das papilas renais, conhecida como **necrose papilar**. Existem três condições predisponentes para a sua ocorrência: diabetes, obstrução do trato urinário e uso abusivo de analgésicos. Essa lesão resulta de uma combinação das necroses isquêmica e supurativa dos ápices das pirâmides renais (papilas renais). A característica patognomônica principal é a presença de necrose, que varia de cinza a amarelada bem definida em 2/3 da região apical das pirâmides. Uma papila, muitas ou mesmo todas as papilas podem ser afetadas. Microscopicamente, as extremidades papilares apresentam necrose com características coagulativas, cercadas por infiltrado neutrofílico.

Quando ocorre o envolvimento da bexiga em casos de infecção do trato urinário, frequentemente resulta em **cistite** do tipo **aguda** ou **crônica**. Em casos de longa duração, associados a obstrução, a bexiga pode estar macroscopicamente hipertrófica, com trabeculação das suas paredes, ou marcadamente distendida pelo acúmulo de urina.

Curso Clínico

A pielonefrite aguda está geralmente associada a condições predisponentes, como já descrito anteriormente na discussão sobre os mecanismos patogênicos. Esses fatores incluem:

- *Obstrução urinária*, tanto congênita como adquirida.
- *Instrumentação* do trato urinário, mais comumente cateterização
- *Refluxo vesicoureteral*.
- *Gravidez* — 4-6% das gestantes desenvolvem bacteriúria em algum momento da gestação e 20-40% delas eventualmente desenvolvem infecção urinária sintomática se não tratada.
- *Sexo feminino e idade do paciente*. Após o primeiro ano de vida (idade em que as anormalidades congênitas comumente se tornam evidentes nos homens), e acima dos 40 anos, as infecções se tornam mais comuns nas mulheres. Com o aumento da idade, a incidência nos homens aumenta como resultado do desenvolvimento de hiperplasia prostática, que acarreta obstrução urinária.
- *Lesões renais preexistentes*, causando cicatrizes intrarrenais e obstrução.
- *Diabetes melito*, em que os fatores predisponentes mais comuns estão ligados à infecção e à disfunção da bexiga.
- *Imunossupressão e imunodeficiência.*

No início da pielonefrite aguda sem complicações, em geral, é súbita, com dor no ângulo costovertebral e evidências sistêmicas de infecção, como calafrios, febre, mal-estar e sinais do trato uruinários de disúria, frequência e urgência localizados. A urina se apresenta turva devido à presença de pus (piúria). Mesmo sem tratamento com antibióticos, a doença tende a se tornar autolimitante. A fase sintomática da doença dura, tipicamente, não mais que uma semana, entretanto a bacteriúria pode persistir por mais tempo. A doença usualmente é unilateral, e não causa sinais de falência renal porque ainda existe um rim não afetado. Em casos nos quais os fatores predisponentes estão presentes, a doença pode vir a se tornar recorrente ou crônica, particularmente quando há envolvimento bilateral. Geralmente, o desenvolvimento de necrose papilar está associado a prognóstico ruim.

Pielonefrite Crônica e Nefropatia de Refluxo

A *pielonefrite crônica* é definida aqui como uma entidade morfológica na qual a inflamação intersticial e as cicatrizes do parênquima renal estão predominantemente associadas a cicatrizes macroscopicamente visíveis e deformidades do sistema pielocalicial. É uma importante causa de falência renal crônica e pode ser dividida em duas formas: pielonefrite crônica obstrutiva e refluxo crônico associado a pielonefrite.

Pielonefrite Crônica Obstrutiva

Como visto anteriormente, a obstrução predispõe ao aparecimento de infecção renal. Infecções recorrentes sobrepostas em lesões obstrutivas difusas ou localizadas levam a surtos recorrentes de inflamação e fibrose renal, que podem eventualmente causar pielonefrite crônica. Essa doença pode ser bilateral, juntamente com anomalidades congênitas da uretra (p. ex., válvulas de uretra posterior), resultando em insuficiência renal fatal, a menos que a anormalidade seja corrigida, ou unilateral, como ocorre no caso de cálculos e lesões obstrutivas unilaterais do ureter.

Pielonefrite Associada a Refluxo Crônico (Nefropatia de Refluxo)

Essa é a forma mais comum de cicatrizes por pielonefrite crônica e resulta de uma sobreposição de infecção do trato urinário ao refluxo intrarrenal e vesiculouretral, podendo ser unilateral ou bilateral. Além disso, o dano renal resultante pode causar cicatrizes e atrofia de um rim ou envolver os dois, com condução potencial à insuficiência renal crônica.

MORFOLOGIA

Pode ocorrer o envolvimento de um ou mesmo dos dois rins, de maneira difusa ou multifocal. Mesmo quando ocorre envolvimento bilateral, o dano não é o mesmo nos dois rins, que não se apresentam igualmente lesionados. Essa **cicatriz desigual** é útil na diferenciação entre a pielonefrite crônica com contração simétrica dos rins associada a esclerose vascular (frequentemente referida como "nefroesclerose benigna") e a glomerulonefrite crônica. A marca da pielonefrite crônica se dá pela presença de **cicatrizes envolvendo a pelve ou o cálice**, ou mesmo ambos, levando a **deformações nos cálices** e papilas (Fig. 13-15).

As alterações vistas ao microscópio são amplamente inespecíficas e similares às desordens tubulointersticiais crônicas, como a nefropatia induzida por analgésicos. O parênquima apresenta as seguintes características:

- Fibrose intersticial irregular e infiltrado inflamatório de linfócitos, plasmócitos e, ocasionalmente, neutrófilos.
- Dilatação ou contração dos túbulos, com atrofia do epitélio de revestimento. A maioria dos túbulos dilatados contém material róseo, com aspecto vítreo e PAS positiva, conhecidos como cilindros coloidais, que têm aparência de tecido da tireoide, daí o termo descritivo tireoidização. Geralmente, são vistos neutrófilos nos túbulos.
- Infiltração por células inflamatórias crônicas e fibrose envolvendo a mucosa e a parede dos cálices.
- Arterioloesclerose causada pela frequente hipertensão associada.
- Glomeruloesclerose que usualmente se desenvolve como um processo secundário causado pela perda de néfrons.

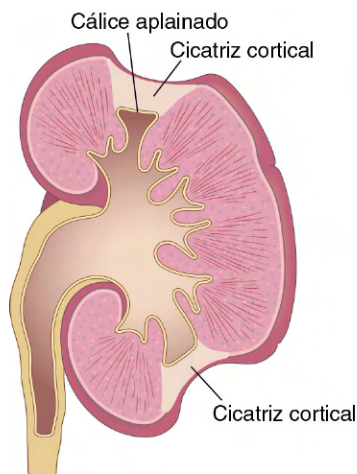


Figura 13-15 Cicatrizes extensas, típicas de pielonefrite crônica associada a refluxo vesicoureteral. As cicatrizes estão usualmente localizadas nos polos superiores ou inferiores do rim, em associação com o aplainamento dos cálices subjacentes.

Curso Clínico

Muitas pessoas com pielonefrite crônica procuram auxílio médico relativamente tarde em relação ao curso da doença, principalmente devido ao início gradual da insuficiência renal ou porque sinais de doença renal são detectados em exames laboratoriais de rotina. Em outros casos, a doença renal é notada a partir do desenvolvimento de hipertensão. A imagem radiológica é característica: o rim afetado é contraído assimetricamente, apresentando apagamento e deformidade do sistema de cálices (caliectasia). Presença ou ausência de bacteriúria não auxilia no diagnóstico; sua ausência certamente não deve descartar a pielonefrite crônica. Se a doença for bilateral e progressiva, pode ocorrer disfunção tubular com perda da habilidade de concentração da urina, manifestando poliúria e noctúria.

Como descrito anteriormente, algumas pessoas com pielonefrite crônica ou nefropatia de refluxo podem desenvolver secundariamente glomeruloesclerose associada a proteinúria e, eventualmente, todas essas lesões podem contribuir para doença renal crônica progressiva.

Nefrite Intersticial Induzida por Drogas

Nesta época de amplo uso de antibióticos e analgésicos, essas drogas se revelaram importantes causas de lesões renais. A nefrite tubulointersticial aguda induzida por drogas ocorre como reação adversa a grande número de drogas. Essa doença está associada mais frequentemente com as penicilinas sintéticas (meticilina, ampicilina), outros antibióticos sintéticos (rinfamicina), diuréticos (tiazidas), agentes inflamatórios não esteroidais e numerosas outras drogas (fenindiona, cimetidina).

PATOGENIA

Muitas características da doença sugerem um mecanismo imune. Evidências clínicas de hipersensibilidade incluem período de latência, eosinofilia e exantema, a natureza idiossincrásica da reação a drogas (isto é, a falta de dose-dependência) e a recorrência de hipersensibilidade após a mesma droga ou outras semelhantes na estrutura. Os níveis de IgE sérica podem estar aumentados em alguns pacientes, sugerindo hipersensibilidade tipo I. Em outros casos, a natureza do infiltrado inflamatório (discutido adiante) e a presença de testes cutâneos positivos para as drogas sugerem reação de hipersensibilidade mediada por células T (tipo IV).

A mais provável sequência de eventos patogênicos é a seguinte: as drogas agem como haptenos que, durante a excreção pelos túbulos, ligam-se covalentemente a componentes citoplasmáticos ou extracelulares das células tubulares e as tornam imunogênicas. A lesão tubulointersticial resultante é causada por IgE ou reações imunes celulares contra células tubulares ou suas membranas basais.

MORFOLOGIA

As anormalidades na nefrite aguda induzida por drogas estão no interstício, que demonstra pronunciado edema e infiltração de células mononucleares, principalmente linfócitos e macrófagos (Fig. 13-16). Eosinófilos e neutrófilos podem estar presentes, geralmente em grande número. Para algumas drogas (p. ex., meticilina, tiazidas, rifampina), podem ser vistos granulomas intersticiais não necrosantes com células gigantes. Os glomérulos se apresentam normais, exceto em alguns casos, ocasionados por agentes anti-inflamatórios não esteroidais, em que a reação de hipersensibilidade também leva à destruição dos pedicelos dos podócitos e síndrome nefrótica.

Curso Clínico

A doença tem início cerca de 15 dias (em média, 2-40 dias) após a exposição à droga, sendo caracterizada por *febre*, *eosinofilia* (que pode ser transitória), *exantema* (cerca de 25% dos pacientes) e *anormalidades renais*. Achados do sistema urinário incluem hematúria, pouca ou nenhuma proteinúria e leucocitúria (algumas vezes incluindo eosinofilia). Aumento da creatinina sérica ou prejuízos agudos ao rim com oligúria desenvolve-se em cerca de 50% dos casos, particularmente em pacientes idosos. O reconhecimento clínico dos prejuízos ao rim induzidos por fármacos

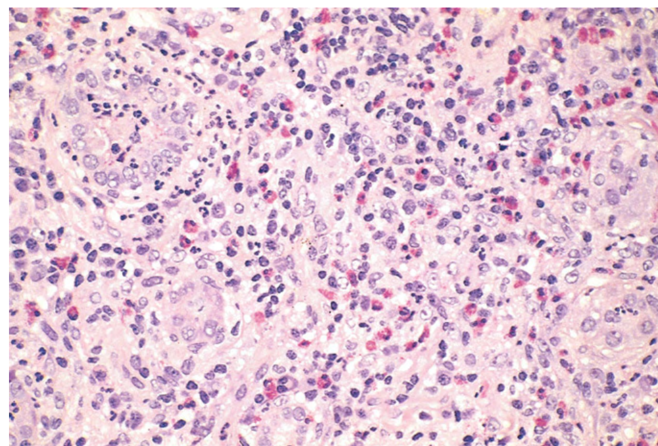


Figura 13-16 Nefrite intersticial induzida por drogas, com infiltrado eosinofílico e mononuclear.

(Cortesia do Dr. H. Rennke, Deparatmento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

é imprescindível porque, a partir da retirada das drogas agressoras, ocorre a recuperação, entretanto pode levar meses para a função renal voltar ao normal.

RESUMO

Nefrite Tubulointersticial

- A nefrite tubulointersticial consiste em uma doença inflamatória que envolve principalmente os túbulos renais e o interstício.
- A *pielonefrite aguda* é uma infecção bacteriana causada tanto por uma infecção ascendente resultante de refluxo e anormalidades do trato urinário como por disseminação hematogênica de bactérias, caracterizada por formação de abscessos nos rins, algumas vezes com necrose papilar.
- A *pielonefrite crônica* usualmente está associada a obstrução urinária ou refluxo, resultando em cicatrizes no rim envolvido e insuficiência renal gradual.
- A *nefrite intersticial induzida por drogas* é uma reação imune às drogas mediada por IgE e células T; caracteriza-se por inflamação intersticial, geralmente com a presença de grande quantidade de eosinófilos e edema.

Lesão Tubular Aguda

A lesão tubular aguda (LTA) é uma manifestação clinicopatológica caracterizada morfologicamente pelo dano às células do epitélio tubular e clinicamente pelo declínio agudo da função renal, com presença de cilindros granulares e células tubulares observadas na urina. *Essa gama de alterações denominada lesão renal aguda manifesta-se por queda na taxa de filtração glomerular.* Quando a LTA é causada por lesão renal aguda, pode ocorrer oligúria, que por definição é a produção de urina menor que 400 ml/dia. Outras causas de lesão renal aguda incluem (1) doenças glomerulares severas manifestando-se clinicamente como glomerulonefrite rápida e progressiva; (2) lesão tubular aguda causada por doenças vasculares renais difusas, como poliangiite microscópica e microangiopatias trombóticas; e (3) nefrite intersticial alérgica aguda induzida por medicamentos, que normalmente não está associada a lesões tubulares. Outras desordens envolvendo lesões renais agudas serão abordadas em outro momento neste capítulo.

A LTA surge em uma grande variedade de cenários clínicos e tem ocorrência relativamente frequente. A maioria dessas condições clínicas varia de trauma severo a pancreatite aguda e septicemia, e tem em comum um período de inadequado fluxo de sangue para todos os órgãos periféricos, como o rim, conduzindo algumas vezes a hipotensão acentuada e choque. O padrão da LTA associado à redução do fluxo sanguíneo acentuado ou generalizado é chamado de *LTA isquêmica*. Transfusões sanguíneas incompatíveis e outras crises hemolíticas, como mioglobinúria, também produzem um quadro clínico semelhante à LTA isquêmica. Um segundo padrão, chamado de LTA nefrotóxica, é ocasionado por uma variedade de tóxicos, incluindo metais pesados (p. ex., mercúrio), solventes orgânicos (p. ex., tetracloreto de carbono) e uma gama de medicamentos, como gentamicina e outros antibióticos, e substâncias de contraste radiográfico. A LTA é geralmente reversível, sendo que o reconhecimento e o tratamento adequado podem fazer a diferença entre a recuperação completa e a morte.

PATOGENIA

Acredita-se que os eventos decisivos, tanto na LTA isquêmica quanto na nefrotóxica, sejam:

- Lesão tubular: células epiteliais tubulares são particularmente sensíveis à falta de oxigênio e vulneráveis a toxinas (Fig. 13-17). Vários fatores predispõem os túbulos a lesões por toxicidade, incluindo elevadas concentrações intracelulares de várias moléculas que são reabsorvidas ou secretadas através do túbulo proximal, assim como a exposição a altas concentrações de solutos do lúmen que estão concentrados pela reabsorção de água do filtrado glomerular.

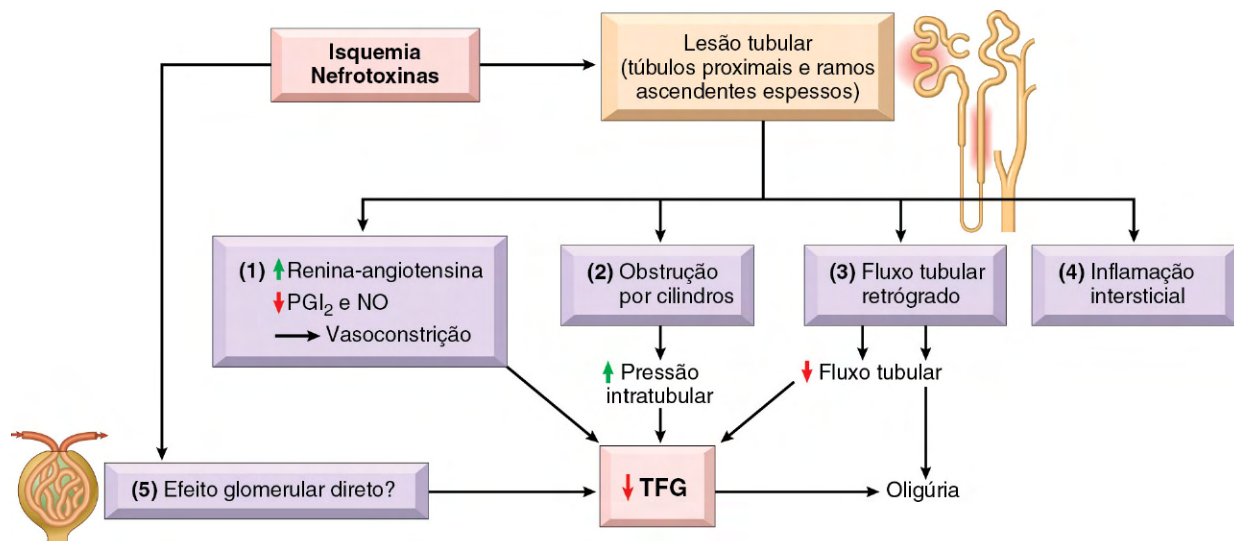


Figura 13-17 Mecanismos fisiopatológicos da lesão renal aguda. Várias lesões podem causar danos diretos nos túbulos, que por sua vez levam à diminuição da taxa de filtração glomerular por múltiplos mecanismos e ainda promovem vasoconstrição. Algumas lesões que acometem os túbulos também diminuem diretamente a taxa de filtração glomerular ao diminuir o fluxo de sangue nos rins. NO, óxido nítrico, PGI_2, prostanglandina I_2 (prostaciclina). *(Modificada de Lameire N et al: JASN 12:S20-S32, 2001.)*

- Distúrbios severos e persistentes no fluxo sanguíneo resultando em diminuição de oxigênio e de substrato para as células tubulares. A isquemia causa numerosas alterações nas células epiteliais, sendo a **perda de polaridade da célula** um evento precoce reversível. Tal evento conduz à redistribuição das proteínas da membrana (p. ex., Na^+, K^+-ATpase), da região basolateral para a superfície luminal das células tubulares, resultando em diminuição da reabsorção de sódio pelos túbulos proximais e liberação de sódio, com consequente aumento dos túbulos distais. Este últimos, através de um sistema de realimentação tubuloglomerular, contribuem para a vasoconstrição arteriolar pré-glomerular. A redistribuição ou a alteração de integrinas que ancoram as células tubulares resultam em seu desprendimento da membrana basal e em sua eliminação pela urina. Se debris tubulares suficientes acumulam-se pode haver bloqueio do escoamento da urina (obstrução por cilindros), aumento da pressão intratubular e, com isso, diminuição da taxa de filtração glomerular. Além disso, fluido provindo dos túbulos danificados pode vazar para o interstício, resultando em aumento da pressão intersticial e colapso dos túbulos. Células tubulares isquêmicas também expressam quiomicinas, citocinas e moléculas de adesão, como selectina P, que recrutam leucócitos e podem participar das lesões teciduais (inflamação intersticial).

As lesões isquêmicas renais também são caracterizadas por várias alterações hemodinâmicas que causam redução da taxa de filtração glomerular. A principal é a **vasoconstrição** intrarrenal, que resulta em diminuição do fluxo do filtrado glomerular e redução de oxigênio para os túbulos, funcionalmente importante na medula externa (ramo ascendente e segmento reto do túbulo proximal) (Fig. 13-17). Embora várias vias vasoconstritoras estejam envolvidas nesse fenômeno (p. ex., renina-angiotensina, tromboxano A_2, atividade nervosa simpática), acredita-se que essa vasoconstrição seja mediada por **lesões endoteliais subletais**, levando a aumento da liberação do vasoconstritor **endotelina** e a diminuição na produção de vasodilatadores, como **óxido nítrico e prostaglandinas**. Finalmente, algumas evidências apontam para o efeito direto da isquemia e de toxinas no glomérulo, causando redução eficaz na superfície de filtração glomerular.

Em adição à vasoconstrição, a patogenia da LTA pode envolver apoptose e necrose das células tubulares. Células mortas podem iniciar uma reação inflamatória (Capítulo 2) que exacerba as lesões tubulares e os distúrbios funcionais.

MORFOLOGIA

A **LTA isquêmica** é caracterizada por lesões nas porções retas do túbulo proximal e segmentos ascendentes espessos da alça de Henle, mas nenhuma porção proximal ou distal dos túbulos é poupada. Existe sempre uma variedade de **lesões tubulares**, incluindo atenuação da borda em escova, vacuolização das células tubulares e destacamento das células da membrana basal, com presença de células na urina. Um achado adicional interessante é a presença de cilindros de proteína nos túbulos distais e ductos coletores, que consiste na proteína Tamm-Horsfall (normalmente secretada por epitélio tubular) juntamente com hemoglobina e outras proteínas plasmáticas. Quando lesões de esmagamento produzem LTA, os cilindros também contêm mioglobina. O interstício geralmente apresenta edema generalizado juntamente com infiltrado inflamatório discreto formado por leucócitos polimorfonucleares, linfócitos e plasmócitos. O quadro histológico na **LTA tóxica** é basicamente similar, com algumas diferenças. A necrose evidente é mais proeminente no túbulo proximal, e a membrana basal dos túbulos geralmente é poupada.

Se o paciente sobrevive por mais de uma semana, a regeneração se inicia na forma de epitélio cuboidal baixo e ampla atividade mitótica das células epiteliais tubulares sobreviventes. A lesão renal aguda, causada por lesão tubular aguda, pode resultar em fibrose, em vez de regeneração, se as células tubulares proximais se mantiverem na fase G_2/M do ciclo celular após a lesão, causando estímulo para amplificação de mediadores pró-fibroblásticos.

Curso Clínico

O curso clínico da LTA isquêmica inicialmente incita eventos médicos, cirúrgicos e obstétricos. Pacientes afetados geralmente apresentam manifestações ligadas a lesões renais agudas, incluindo *oligúria e queda da taxa de filtração glomerular*. Mas nem todos os pacientes manifestam oligúria; alguns apresentam anúria e, em outros casos, particularmente se a lesão é mais suave, a LTA pode ser não oligúrica. Durante as lesões renais agudas, o quadro clínico é dominado por anormalidades eletrolíticas, acidose e sinais e sintomas de uremia e sobrecarga de fluido. Dependendo da severidade e da natureza das lesões subjacentes e das condições de comorbidade, o prognóstico pode variar. Na ausência de tratamento de suporte e diálise, os pacientes podem vir a óbito. Quando a causa de lesão renal aguda é a LTA, a regeneração tubular pode levar a uma melhora clínica gradual. Com os cuidados de suporte, pacientes que não vão a óbito por problemas subjacentes têm boa chance de recuperação da função renal, a não ser que já houvesse doença renal prévia à lesão aguda. No caso de doença renal preexistente, a recuperação completa é menos certa, e a progressão com o tempo para o estágio final de doença renal é infelizmente bastante frequente.

RESUMO

Lesões Tubulares Agudas

- A LTA é a mais comum causa de doença renal aguda; suas manifestações clínicas se caracterizam por anormalidades eletrolíticas, acidose, uremia e sinais de sobrecarga de fluido, frequentemente associadas a oligúria.
- A LTA resulta de lesões isquêmicas e tóxicas nos túbulos renais, sendo que sua associação com a vasoconstrição renal resulta em redução da taxa de filtração glomerular e diminuição do aporte de oxigênio e nutrientes para as células epiteliais tubulares.
- A LTA caracteriza-se morfologicamente por lesões ou necrose dos segmentos tubulares (tipicamente túbulos proximais), cilindros proteicos nos túbulos distais e edema intersticial.

DOENÇAS ENVOLVENDO VASOS SANGUÍNEOS

Quase todas as doenças renais envolvem os vasos sanguíneos, ainda que secundariamente. Doenças vasculares sistêmicas, como várias formas de vasculite, também acometem os vasos sanguíneos

renais e, geralmente, os efeitos sobre o rim são clinicamente importantes (Capítulo 9). O rim está intimamente envolvido na patogenia tanto da hipertensão primária quanto da secundária. Esta seção trata das lesões renais associadas à hipertensão benigna e maligna.

Arterionefroesclerose

Arterionefroesclerose é o termo usado para o espessamento e esclerose das paredes das artérias e para as alterações renais associadas com a hipertensão benigna. As alterações morfológicas características envolvem as pequenas arteríolas e são chamadas de *arterioloesclerose hialina*. Alguns níveis de arterioesclerose, embora leves, são vistos na necropsia de muitos pacientes acima dos 60 anos. A frequência e a severidade das lesões aumentam em qualquer idade quando a hipertensão está presente.

PATOGENIA

Muitas doenças renais causam hipertensão, que geralmente está associada à arterionefroesclerose. Além disso, essas lesões renais frequentemente são sobrepostas por outras doenças renais primárias. Alterações similares nas artérias e arteríolas são vistas em indivíduos com microangiopatia trombótica crônica. O motivo pelo qual a hipertensão causa arterionefroesclerose ou o porquê de uma lesão microvascular renal sutil causar hipertensão, que acelera a esclerose, ainda é desconhecido. Estudos recentes sugerem mutações no gene da apolipoproteína LI (o mesmo gene ligado ao aumento do risco de glomeruloesclerose focal segmentar) como fortemente ligadas à alta incidência de arterionefroesclerose observada em afro-americanos. O mecanismo do aumento do risco de doença renal é desconhecido, mas sabe-se que essa mutação confere proteção contra tripanossomíase; portanto, sua prevalência pode ser influenciada pela seleção natural.

MORFOLOGIA

Os rins apresentam-se **simetricamente atrofiados**, pesando 110-130 gramas. Tipicamente, a superfície renal mostra-se difusa, com fina granularidade que lembra o couro finamente granuloso. Microscopicamente, a alteração anatômica comum é o espessamento hialino das paredes das pequenas artérias e arteríolas, conhecido como **arterioesclerose hialina**. Aparece como espessamento homogêneo e rosado, no lúmen dos vasos, com perda do detalhamente celular subjacente (Fig. 13-18). O estreitamento do lúmen resulta em decréscimo do fluxo sanguíneo pelos vasos afetados, com consequente isquemia do órgão. Todas as estruturas do rim apresentam atrofia isquêmica. Em casos avançados de arterionefroesclerose, os tufos glomerulares podem sofrer esclerose. Atrofia tubular difusa e fibrose intersticial estão presentes. Muitas vezes, há discreto infiltrado intersticial linfocítico. Os vasos sanguíneos maiores (interlobar e artérias arqueadas) mostram reduplicação da lâmina interna de elastina juntamente com espessamento fibroso da camada média (**hiperplasia fibroelástica**) e da camada subíntima.

Curso Clínico

Essa lesão renal sozinha raramente causa danos severos ao rim, exceto em pacientes com suscetibilidade genética, como os afro-americanos, podendo levar a uremia e morte. Entretanto, todos os pacientes com essa lesão usualmente apresentam algum comprometimento funcional, como a perda da habilidade de concentração ou diminuição variável da filtração glomerular. Um achado frequente pode ser discreta proteinúria.

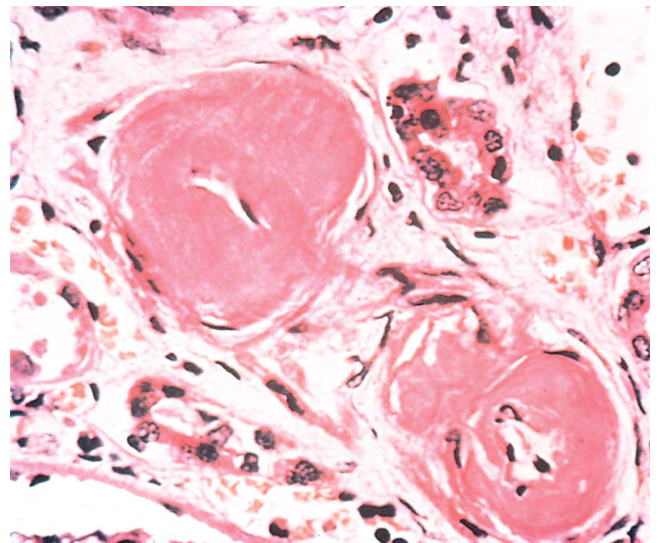


Figura 13-18 Nefroesclerose benigna. Em grande aumento, duas arteríolas com deposição de substância hialina, mostrando espessamento das paredes e estreitamento do lúmen.

(Cortesia do Dr. M.A.Venkatachalan. Departamento de Patologia, University of Texas. Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

Hipertensão Maligna

A hipertensão maligna é definida como a pressão sanguínea usualmente maior que 200/120 mm Hg e, nos Estados Unidos, é menos comum do que a chamada "hipertensão benigna", ocorrendo em cerca de 5% dos pacientes com pressão sanguínea elevada. Pode manifestar-se sem hipertensão preexistente ou surgir de maneira repentina em pacientes que apresentam hipertensão discreta. A prevalência de hipertensão maligna é maior nos países menos desenvolvidos.

PATOGENIA

O mecanismo de progressão da hipertensão ainda é desconhecido, mas é sugerida a seguinte sequência: o evento inicial é caracterizado por dano vascular aos rins. Isso é a consequência mais comum da hipertensão em longo prazo, com eventual lesão das paredes arteriolares. Ocorre, como resultado, um aumento da permeabilidade dos pequenos vasos ao fibrinigênio e outras proteínas plasmáticas, causando lesão endotelial e deposição de plaquetas. Isso leva ao aparecimento de **necrose fibrinoide** das arteríolas e pequenas artérias, além de trombose intravascular. Fatores mitogênicos das plaquetas (p. ex., fatores de crescimento derivados de plaquetas) e hiperplasia da íntima dos vasos resultam em **arterioloesclerose hiperplásica**, típica de lesão por hipertensão maligna e morfologicamente similar à microangiopatia trombótica e ao posterior estreitamento do lúmen. Os rins apresentam marcada isquemia. Com envolvimento severo das arteríolas renais aferentes, o sistema

renina-angiotensina recebe um estímulo poderoso. Isto gera um ciclo de autoperpetuação no qual a angiotensina II causa vasoconstrição intrarrenal e a isquemia renal perpetua a secreção de renina. Os níveis de aldosterona se apresentam elevados, e a retenção de sais resultante exacerba a hipertensão sanguínea.

MORFOLOGIA

O rim pode apresentar tamanho normal ou ligeiramente diminuído, dependendo da duração e da severidade da doença hipertensiva. **Pequenas petéquias hemorrágicas** podem aparecer na superfície cortical consequente à ruptura das arteríolas ou capilares glomerulares, dando ao rim uma peculiar **aparência de "picadas de pulga"**.

As alterações microscópicas são um reflexo dos eventos patogenéticos descritos anteriormente. Danos aos pequenos vasos são manifestados por **necrose fibrinoide** das arteríolas (Fig. 13-19 A). As paredes dos vasos mostram aparência homogênea, granular e eosinofílica, mascarando os detalhes. Nas artérias interlobulares e arteríolas maiores, a proliferação das células da íntima após lesão aguda produz aparência de casca de cebola (Fig. 13-19, B). Esse nome é derivado do arranjo concêntrico das células, que se acredita ter origem na camada intima do músculo liso, porém essa suposição não foi totalmente estabelecida. Essa lesão, chamada de **arterioloesclerose hiperplásica**, causa estreitamento das arteríolas e pequenas artérias até a sua total obliteração. A necrose pode envolver o glomérulo, com microtrombose do mesmo, assim como as arteríolas necróticas. Lesões similares são vistas em pacientes com microangiopatia trombótica aguda e em pacientes com esclerodermia, em crises renais.

Curso Clínico

A síndrome completa da hipertensão maligna é caracterizada por edema papilar, encefalopatia, anormalidades cardiovasculares e falência renal. Mais comumente, os sintomas iniciais são relativos ao *aumento da pressão intracranial*, incluindo dor de cabeça, náusea, vômitos e prejuízos visuais, particularmente com o desenvolvimento de escotomas, ou "pontos" cegos nos olhos. No momento em que ocorre um aumento rápido da pressão sanguínea, nota-se proteinúria e, microscopicamente, às vezes até macroscopicamente, hematúria sem alteração significativa da função renal. Entretanto, em breve desenvolvem-se *lesões renais agudas*. A síndrome representa uma emergência médica verdadeira, que requer rápida e agressiva terapia com anti-hipertensivos antes de haver o desenvolvimento de lesões renais irreversíveis. Cerca de 50% dos pacientes sobrevivem no mínimo cinco anos, e progressos no tratamento ocorrem a cada dia. Noventa por cento das mortes são causadas pela uremia e outras 10% por hemorragia cerebral e falência cardíaca.

Microangiopatias Trombóticas

Como descrito no Capítulo 11, o nome *microangiopatia trombótica* se refere a lesões vistas em várias síndromes clínicas, caracterizadas morfologicamente por *trombose generalizada na microcirculação* e, clinicamente, por *anemia hemolítica microangiopática*, *trombocitopenia* e, em alguns casos, *falência renal*. Os casos mais comuns de microangiopatia trombótica incluem:

- Síndrome hemolítico-urêmica na infância (SHU)
- Variadas formas de SHU em adultos
- Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT)
- Drogas variadas
- Hipertensão maligna ou esclerodermia

PATOGENIA

A maioria dos fatores patogenéticos na microangiopatia trombótica são ativações endoteliais (anormalidade predominante na SHU) e ativação e agregação de plaquetas (predominante na PTT). Ambas podem ser ocasionadas por agressões externas e mutações hereditárias, sendo que juntas podem levar à trombose de pequenos vasos, que é a marca registrada dessas doenças.

- **SHU infantil** é a melhor caracterização da síndrome renal associada à microangiopatia trombótica. Em 75% dos casos ocorre infecção intestinal pela toxina Shiga produzida por *E. coli*, como ocorre em epidemias causadas por ingestão de carne moída infectada (p. ex., em hambúrgueres) e em

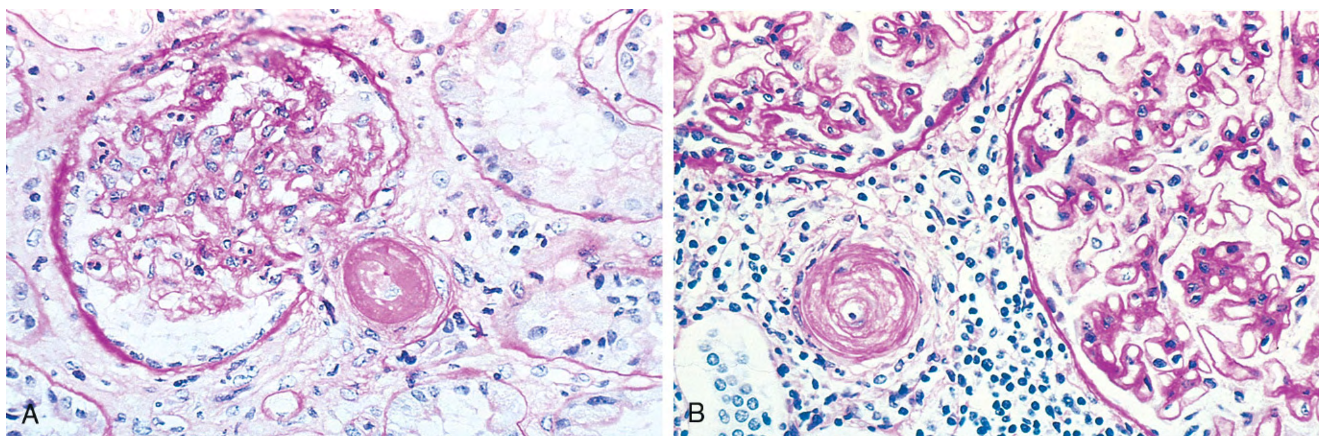


Figura 13-19 Hipertensão maligna. **A,** Necrose fibrinoide da arteríola aferente (coloração por PAS). **B,** Arterioesclerose hiperplásica (lesão em casca de cebola).
(Cortesia do Dr. H. Rennke, Departamento de Patologia, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

infecções por *Shigella dysenteriae* tipo 1. A patogenia dessa síndrome está relacionada aos efeitos da toxina Shiga, que é carregada pelos neutrófilos na circulação. As células endoteliais do glomérulo renal são alvo devido ao fato de expressarem receptores de membrana para a toxina. Esta possui múltiplos efeitos no endotélio, incluindo aumento da adesão leucocitária, proliferação endotelial e perda de óxido nítrico endotelial (favorecendo a vasoconstrição), e na presença de citocinas, como fator de necrose tumoral, levando a dano endotelial. A toxina também consegue adentrar as células e causar a sua morte. O dano endotelial resultante leva a trombose e vasoconstrição, que é mais evidente nos capilares glomerulares, arteríolas aferentes e artérias interlobulares, resultando em microangiopatia trombótica característica.

Aproximadamente 10% dos casos de SHU em crianças não são precedidos de diarreia causada pela toxina bacteriana Shiga. Em um subgrupo desses pacientes, a inativação mutacional de proteínas regulatórias do complemento (p. ex., fator H) permite sua ativação descontrolada após lesões vasculares mínimas, promovendo a formação de trombos.

- **SHU em adultos.** Na SHU típica (epidêmica, clássica, com presença de diarreia), a causa da lesão endotelial usualmente é a toxina Shiga, enquanto nas formas hereditárias de SHU atípica a origem das lesões endoteliais parece estar relacionada à ativação inapropriada do complemento. Muitas outras formas de exposição e condições, incluindo intoxicação por drogas, podem ocasionar um quadro semelhante à SHU, caracterizado também por lesões endoteliais.
- **PTT** geralmente é causada por um defeito adquirido na clivagem proteolítica do fator de Von Willebrand (vWF) mediado por autoanticorpos ou, mais raramente, por um defeito herdado como visto na PTT familiar (Capítulo 11). Anticorpos patogênicos, provenientes de doença autoimune ou induzida por drogas, tipicamente são dirigidos contra ADAMTS 13 (desintegrina e metaloprotease com sítio do tipo trombospondina), uma protease plasmática que cliva os multímeros do vWF em pequenos pedaços. A ligação entre autoanticorpos e a ADAMTS 13 resulta em perda da função dessa protease e aumento dos níveis de grandes multímeros de vWF na circulação, o que pode ativar as plaquetas espontaneamente, levando a agregação plaquetária e trombose. Defeitos genéticos na ADAMTS 13 também podem induzir um padrão similar da doença.

MORFOLOGIA

Na SHU infantil, ocorrem lesões clássicas de **microangiopatia trombótica**, com trombos de fibrina envolvendo os glomérulos e se estendendo para as arteríolas e artérias maiores, nos casos severos. Pode haver necrose cortical. As alterações morfológicas no glomérulo, resultantes de lesões endoteliais, incluem ampliação do espaço subendotelial dos capilares glomerulares, com duplicação ou divisões na MBG e lise das células mesangiais com desintegração do mesângio. Nos casos crônicos pode ocorrer fibrose dos glomérulos.

Curso Clínico

Tipicamente, a SHU infantil é caracterizada por início repentino, geralmente após um episódio prodrômico gastrointestinal ou gripal, com manifestações relacionadas a sangramento (especialmente hematêmese e melena), oligúria severa, hematúria, anemia hemolítica microangiopática e, em alguns pacientes, proeminentes alterações neurológicas. *Essa doença é uma das principais causas de lesão renal aguda em crianças.* Se a lesão renal aguda for tratada adequadamente com diálise, a maioria dos pacientes se recuperará em questão de semanas. O prognóstico a longo prazo (cerca de 15-25 anos), entretanto, não é uniformente favorável, pois cerca de 25% dessas crianças podem desenvolver eventualmente insuficiência renal como consequência das fibroses secundárias. Apesar de a SHU e a PTT apresentarem algumas características que se soprepõem, como anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, nota-se que a PTT possui geralmente um envolvimento maior do sistema nervoso central e os rins são menos comumente envolvidos em comparação à SHU.

RESUMO

Doenças Vasculares do Rim

- *Arterionefroesclerose*: Doença progressiva, na qual ocorrem danos renais crônicos associados à hipertensão. Apresenta características como arterioesclerose hialina e estreitamento do lúmen vascular com atrofia cortical resultante.
- *Hipertensão maligna*: Lesões renais agudas associadas com severa elevação da pressão sanguínea. As artérias e arteríolas apresentam necrose fibrinoide e hiperplasia das células musculares lisas,e hemorragias petequiais na superfície cortical dos rins.
- *Microangiopatias trombóticas*: Desordens caracterizadas por trombos de fibrina no glomérulo e pequenos vasos, resultando em lesões renais agudas. A SHU infantil usualmente ocorre devido a lesões endoteliais por uma toxina produzida por *E. coli*; a PTT geralmente é causada por defeitos nos fatores de Von Willebrand, levando a trombose excessiva, com consumo de plaquetas.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica é resultado de progressivas fibroses geradas por qualquer tipo de lesão renal. Alterações na função dos néfrons remanescentes inicialmente intactos são progressivamente deletérias e podem causar fibroses posteriores. Esses eventos resultam em estágio renal final, em que os túbulos glomerulares, interstício e vasos apresentam-se esclerosados, independentemente do foco primário da lesão. Se a desordem não for tratada, com diálise ou transplante, pode ocorrer morte por uremia.

MORFOLOGIA

Classicamente, os rins são **simetricamente contraídos** e sua superfície se apresenta vermelho-pardacenta. Quando desordens subjacentes afetam os vasos sanguíneos ou os glomérulos nota-se um padrão **difusamente granular**. Rins acometidos pela pielonefrite crônica apresentam-se tipicamente desiguais e com áreas cicatriciais profundas. Microscopicamente, a característica comum a todos os casos é a presença de

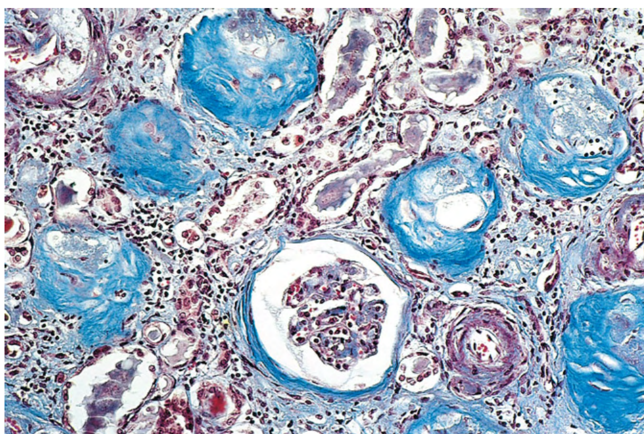


Figura 13-20 Glomerulonefrite crônica. A coloração pelo tricrômio de Masson mostra substituição de virtualmente todos os glomérulos pelo azul, evidenciando a substituição pelo colágeno.

(Cortesia do Dr. M.A. Venkatachalan, Departamento de Patologia, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas.)

cicatrizes avançadas no glomérulo, às vezes levando ao ponto de completa esclerose (Fig. 13-20). Essa **obliteração do glomérulo** é o ponto final de muitas doenças, entretanto é impossível afirmar em tais rins a natureza da lesão inicial. Há também marcada **fibrose intersticial**, associada a atrofia e perda de muitos túbulos do córtex, com diminuição de porções da rede capilar tubular. As pequenas e médias artérias frequentemente apresentam paredes grossas, com lúmen estreito, secundárias a hipertensão. Infiltrados linfocíticos (raramente com plasmócitos) estão presentes no tecido intersticial cicatricial. Como o dano ocorre progressivamente em todas as estruturas, pode ser difícil afirmar se a lesão primária foi glomerular, vascular, tubular ou intersticial. Esses rins marcadamente danificados são designados como **rins em fase terminal.**

Curso Clínico

A doença renal crônica pode algumas vezes desenvolver-se insidiosamente e ser descoberta somente em seu curso final, após os primeiros sintomas da insuficiência renal. Mas, frequentemente, a doença renal é primeiramente detectada nos exames médicos de rotina a partir de achados de proteinúria, hipertensão ou azotemia. Alguns sinais específicos da doença renal podem preceder o desenvolvimento da doença crônica. Em pacientes com doença glomerular resultante de síndrome nefrótica, assim que os glomérulos sofrem alterações escleróticas, o caminho para a perda de proteína é progressivamente fechado, fazendo com que a síndrome nefrótica se torne menos severa com o avanço da doença. Entretanto, alguns níveis de proteinúria estão presentes em quase todos os casos. A hipertensão é muito comum, sendo que seus efeitos podem dominar o quadro clínico. Apesar de a hematúria microscópica estar usualmente presente, a hematúria macroscópica é infrequente no estágio terminal da doença.

Sem a realização de tratamento, o prognóstico é ruim, com progressão para uremia e morte como via de regra. A taxa de progressão vista é extremamente variável.

DOENÇAS CÍSTICAS DO RIM

As doenças císticas do rim são um grupo heterogêneo de desordens comprometedoras hereditárias, congênitas ou adquiridas. São importantes por várias razões:

- São razoavelmente comuns e geralmente causam dificuldades diagnósticas para clínicos, radiologistas e patologistas.
- Algumas formas, como a doença policística adulta, constitui uma das maiores causas de doença crônica renal.
- Cistos simples podem ocasionalmente ser confudidos com tumores malignos.

Um tema emergente na fisiopatologia da doença cística hereditária é que a base para o seu desenvolvimento é um defeito no complexo ciliar-centrossômico das células epiteliais tubulares. Tais defeitos podem interferir na absorção de fluido ou na maturação celular, resultando na formação cística. Um breve panorama sobre os cistos simples, a forma mais frequente, será apresentado a seguir, com uma discussão mais detalhada sobre a doença renal policística.

Cistos Simples

Os cistos simples são geralmente lesões inócuas que ocorrem como espaços císticos múltiplos ou simples, de tamanhos variáveis. Comumente, apresentam 1-5 cm de diâmetro, aspecto translúcido, sendo revestidos por uma cápsula acinzentada, fina e brilhante, preenchida por um líquido claro. Ao microscópio, essas cápsulas são compostas por uma camada epitelial cuboide ou achatada, que pode estar completamente atrofiada em determinados momentos. Os cistos usualmente estão mais presentes no córtex. Raramente, cistos maiores que 10 cm são encontrados.

Os cistos simples constituem um dos mais comuns achados *post-mortem* sem significância clínica. A importância dos cistos se aplica na diferenciação de tumores renais, quando são encontrados de maneira acidental ou durante avaliação de hemorragia e dor. Estudos radiográficos mostram que, ao contrário dos tumores renais, os cistos apresentam contornos lisos, quase avasculares, e na ultrassonografia apresentam fluido, em vez de tecido sólido.

Cistos adquiridos associados a diálise ocorrem nos rins de pacientes com doença renal na fase terminal, submetidos a longos períodos de diálise. Estão presentes tanto no córtex quanto na medula, podendo sangrar, causando hematúria. Ocasionalmente, adenomas renais ou até mesmo adenocarcinomas papilares surgem na parede desses cistos.

Doença Renal Policística Autossômica Dominante (Adulto)

Essa doença é caracterizada por múltiplos cistos expandidos afetando ambos os rins e que, em última análise, destroem o parênquima. Ocorre em, aproximadamente, um de 500-1.000 pacientes e corresponde a 10% dos casos de doença crônica renal. É uma doença geneticamente heterogênea e pode ser causada por herança de, no mínimo, um ou dois genes dominantes autossômicos. Em 85-90% das famílias, o *PKD1*, no braço do cromossomo 16, é o gene defeituoso. Esse gene codifica uma complexa e grande proteína associada à membrana celular (460 KDa), chamada policistina 1.

PATOGENIA

A molécula policistina é principalmente extracelular e possui regiões de homologia com proteínas envolvidas na adesão entre células ou entre as células e a membrana basal (p. ex., domínios

que ligam colágenos, laminina e fibronectina). Possui também vários outros domínios, incluindo aqueles que podem se ligar aos receptores de tirosina fosfatase. As policistinas foram localizadas nos cílios primários das células tubulares, assim como as nefrocistinas foram relacionadas à doença cística medular, discutidas adiante, dando origem ao conceito de que doenças renais císticas são um tipo de **ciliopatia**. Cílios são organelas parecidas com pelos que se projetam para a luz da superfície apical das células tubulares, onde servem como sensores mecânicos de fluxo de fluidos. Evidências atuais sugerem que mutações na policistina produzem defeitos no mecanismo sensorial. Este, por sua vez, altera os eventos de sinalização posteriores que envolvem o influxo de cálcio, levando a desregulação da polaridade celular, proliferação e adesão célula-célula e célula-matriz. É interessante notar que, enquanto as mutações da linha germinativa do gene *PKD1* estão presentes em todas as células renais de pessoas afetadas, os cistos se desenvolvem somente em alguns túbulos. Isso, provavelmente, se deve à perda de ambos os alelos de *PKD1*. Assim como os genes supressores tumorais, um segundo fator pode também estar envolvido na expressão da doença. O gene *PKD2*, implicado em 10-15% dos casos, reside no cromossomo 4 e codifica a **policistina 2**, uma proteína menor, de 110 kDa. Acredita-se que a policistina 2 funcione como um canal de membrana cálcio-permeável e também seja expressa nos cílios. Embora estruturalmente distintas, sugere-se que as policistinas 1 e 2 atuem em conjunto para a formação de heterodímeros. Assim, a mutação em qualquer gene dá origem ao mesmo fenótipo, embora pacientes com mutações no *PKD2* tenham taxa de progressão mais lenta quando comparada com pacientes com mutações no *PKD1*.

MORFOLOGIA

Na doença renal policística autossômica dominante de adultos, cada rim pode atingir tamanho enorme e peso de até 4 kg. São **rins muito grandes** e prontamente palpáveis no abdome como massas estendidas na pelve. Na observação macroscópica, o rim parece ser composto somente de uma massa de cistos de tamanhos variados, de 3-4 cm de diâmetro, sem distinção do parênquima. Os cistos são preenchidos com fluido, que pode ser claro, turvo ou hemorrágico (Fig. 13-21).

Os cistos podem surgir em qualquer parte do néfron, dos túbulos aos ductos coletores; portanto, têm revestimento variável, frequentemente atrófico. Ocasionalmente, as cápsulas de Bowman estão envolvidas na formação de cistos e, nesses casos, tufos glomerulares podem ser vistos no espaço cístico. A pressão da expansão dos cistos leva a atrofia isquêmica do parênquima renal. Áreas teciduais normais podem estar dispersas entre os cistos. Evidências de hipertensão secundária ou infecção são comuns. Cistos hepáticos assintomáticos ocorrem em um terço dos pacientes.

Curso Clínico

Doença renal policística em adultos geralmente *não produz sintomas até a quarta década de vida,* quando os rins estão bem grandes, embora os pequenos cistos comecem a se desenvolver ainda durante a adolescência. A queixa mais comum apresentada é *dor no flanco* ou sensação de peso. Distensão aguda de um cisto, quer por hemorragia intracística, quer por obstrução, pode causar dor excruciante. Às vezes, a doença é percebida pela palpação de massa abdominal. *Hematúria macroscópica intermitente* comumente ocorre. Entretanto, *hipertensão* e *infecção urinária* são as complicações mais importantes, pelo seu efeito deletério na função renal já marginal. Hipertensão de variado grau se desenvolve em cerca de 75% das pessoas com essa desordem. Aneurismas saculares do círculo de Willis (Capítulo 22) estão presentes em 10-30% dos pacientes e associados com alta incidência de hemorragia subaracnoide.

Embora a doença seja, em última análise, fatal, a perspectiva é geralmente melhor que a da maioria das doenças renais crônicas. A condição tende a ser relativamente estável e lentamente pro-

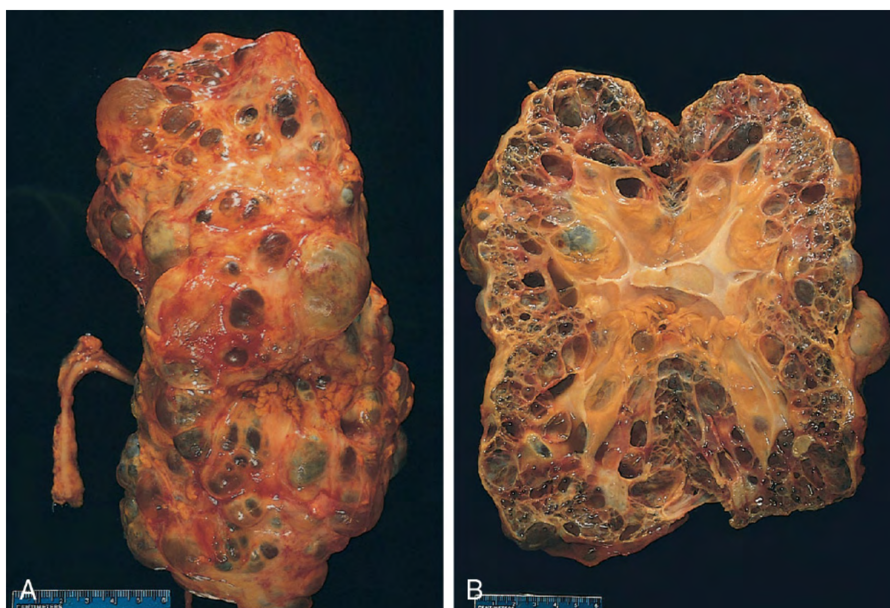


Figura 13-21 Rim policístico autossômico dominante do adulto, visto da superfície externa (**A**) e seccionado (**B**). O rim está marcadamente aumentado (observar escala de centímetros) com vários espaços císticos dilatados.

gressiva. Doença renal de estágio final ocorre em pessoas por volta dos 50 anos de idade, mas há grande variação no curso dessa desordem, e a expectativa de vida quase normal é relatada. Pacientes com doença renal progredindo para falência renal são tratados mediante transplante. A morte geralmente é resultante de uremia ou de complicações hipertensivas.

Doença Renal Policística Autossômica Recessiva (Infância)

A forma infantil da doença renal policística é uma desordem autossômica recessiva rara que é geneticamente distinta da doença renal policística de adultos. Ocorre em aproximadamente um a cada 20.000 nascimentos. Subcategorias perinatal, neonatal, infantil e juvenil são consideradas, dependendo da idade de apresentação da doença e da presença de lesões hepáticas associadas. Todos os tipos resultam de mutações no gene *PKHD1*, que codifica uma proteína putativa, receptora de membrana chamada *fibrocistina*, localizada no braço curto do cromossomo 6 (6p). A fibrocistina é encontrada nos cílios das células epiteliais tubulares, mas sua função permanece desconhecida.

MORFOLOGIA

Na doença renal policística autossômica recessiva, **numerosos pequenos cistos** no córtex e na medula dão ao rim um aspecto esponjoso. Canais dilatados e alongados perpendiculares à superfície cortical substituem completamente a medula e o córtex. Os cistos possuem um revestimento uniforme de células cuboides, refletindo a sua origem nos túbulos coletores. A doença é sempre bilateral. Em quase todos os casos, os achados incluem **cistos hepáticos** formados por mais de uma camada epitelial e proliferação de ductos biliares portais.

Curso Clínico

Formas neonatais e perinatais são as mais comuns; manifestações graves estão geralmente presentes ao nascimento, e crianças lactentes podem morrer rapidamente de insuficiência renal ou hepática. Pacientes que sobrevivem à infância desenvolvem cirrose hepática (fibrose hepática congênita).

Doença Cística Medular

Existem dois tipos principais de doença cística medular: *rim esponjoso medular*, uma condição geralmente inócua e relativamente comum, ocasionalmente associada a nefrolitíase, que não discutiremos, e o *complexo de doença* medular cística-nefronoftise, *medular-nefronoftise,* que está quase sempre associada a disfunção renal.

O complexo de doença medular cística-nefronoftise é uma causa subestimada de doença renal crônica que geralmente começa na infância. Existem quatro variantes dessa doença, geralmente identificadas com base na sua fase de início: infantil, juvenil, adolescente e doença cística medular desenvolvida na vida adulta. A forma juvenil é a mais comum. Aproximadamente 15-20% das crianças com nefronoftise juvenil têm manifestações extrarrenais, que se relacionam mais frequentemente com anormalidades na retina, incluindo retinite pigmentosa, e até mesmo a cegueira precoce na forma mais grave da doença. Outras anormalidades encontradas em algumas pessoas incluem apraxia oculomotora, retardo mental, malformações cerebelares e fibrose hepática. Em conjunto, as diversas formas de nefronoftise são agora pensadas como a causa genética mais comum da doença renal de estágio final em crianças e adultos jovens.

Pelo menos nove *loci* gênicos (NHP1-NHP9) foram identificados para as formas autossômicas recessivas do complexo nefronoftise. A maioria desses genes codifica proteínas que são componentes dos cílios epiteliais, como ocorre em outros tipos de doença policística. Duas formas autossômicas menos comuns causam doença em adultos.

MORFOLOGIA

Características patológicas de doença cística medular incluem **rins pequenos e contraídos**. Diversos pequenos cistos revestidos por epitélio achatado ou cuboide estão presentes, geralmente, na junção corticomedular. Outras alterações patológicas são inespecíficas, mas a maioria notável inclui nefrite tubulointersticial crônica com atrofia tubular, espessamento da membrana basal tubular e fibrose intersticial progressiva.

Curso Clínico

As manifestações iniciais são geralmente poliúria e polidipsia, consequência da redução da função tubular. A progressão para doença renal de estágio final segue ao longo de um período de 5-10 anos. A doença é de difícil diagnóstico, já que não há marcadores sorológicos, e os cistos podem ser muito pequenos para visualização em imagens radiológicas. Outra dificuldade é que os cistos podem não ser aparentes na biópsia renal, se a junção corticomedular não é bem representada. História familiar positiva e falência renal crônica não explicada em pacientes jovens devem levar à suspeita de nefronoftise.

RESUMO

Doenças Císticas

- *Doença renal policística adulta* é uma doença de herança autossômica dominante causada por mutações nos genes que codificam a policistina 1 ou 2. É responsável por cerca de 10% dos casos de insuficiência renal crônica; os rins podem estar muito grandes e conter vários cistos.
- *Doença renal policística autossômica recessiva* (*da infância*) é causada por mutações no gene que codifica a fibrocistina. É menos comum que a forma adulta e está fortemente associada a anormalidades hepáticas; os rins contêm vários pequenos cistos.
- O *complexo de doença medular cística-nefronoftise* está sendo cada vez mais reconhecido como causa de doença renal crônica em crianças e adultos jovens. A herança autossômica recessiva é associada a mutações em vários genes que codificam proteínas de células epiteliais chamadas nefrocistinas, que podem estar envolvidas na função ciliar; os rins estão contraídos e contêm múltiplos pequenos cistos.

OBSTRUÇÃO DO FLUXO URINÁRIO

Cálculos Renais

Urolitíase é a formação de cálculos em qualquer nível do sistema urinário coletor, mas mais frequentemente os cálculos surgem nos rins. Tem ocorrência frequente e estima-se que, por volta dos 70 anos de idade, 11% dos homens e 5,6% das mulheres nos Estados Unidos passarão pela experiência de cálculo renal sintomático. A urolitíase sintomática é mais comum em homens que em mulheres. Uma tendência familiar para a formação de urólitos tem sido há muito tempo reconhecida.

PATOGENIA

Existem três tipos principais de cálculo:

- Cerca de 80% dos cálculos renais são compostos pela associação entre o oxalato de cálcio e o fosfato de cálcio.
- 10% são compostos por fosfato, amônio e magnésio.
- 6-9% são formados por ácido úrico ou por cistina.

Em todos os casos, há uma matriz orgânica de mucoproteínas que constitui cerca de 2,5% do peso do cálculo (Tabela 13-3).

A causa da formação de cálculos é frequentemente obscura, particularmente no caso de urólitos contendo cálcio. A confluência de condições predisponentes está provavelmente envolvida, incluindo a concentração de soluto, mudanças no pH da urina e infecções bacterianas. Entretanto, a **principal causa é o aumento da concentração urinária dos constituintes do cálculo, que excede sua solubilidade na urina (supersaturação).** Como mostra a Tabela 13-3, 50% dos pacientes que desenvolvem **cálculos de cálcio** têm hipercalciúria não associada a hipercalcemia. A maioria nesse grupo absorve cálcio a partir do intestino em quantidades excessivas (**hipercalciúria absortiva**) e prontamente o excreta na urina. Além disso, alguns possuem um defeito renal primário de reabsorção de cálcio (**hipercalciúria renal**).

As causas de outros tipos de cálculos renais são mais bem compreendidas. **Cálculos de fosfato-amônio-magnésio (estruvita)** quase sempre ocorrem em pessoas com urina persistentemente alcalina resultante de ITU. Em particular, infecções por bactérias clivadoras de ureia como *Proteus vulgaris* e estafilococos predispõem ao aparecimento de urolitíase. Além disso, as bactérias podem servir como núcleo para a formação de qualquer tipo de cálculo. Na avitaminose A, células descamadas de epitélio metaplásico do sistema coletor atuam como a base para o desenvolvimento do urólito.

A gota e outras doenças que envolvem a renovação celular rápida, como as leucemias, levam a altos níveis de ácido úrico na urina e à possibilidade de formação de **cálculos de ácido úrico**. Cerca da metade das pessoas com cálculos de ácido úrico, entretanto, não tem hiperuricemia nem aumento de urato na urina, mas possuem uma inexplicável tendência a excretar urina persistentemente ácida (com pH menor que 5,5). Esse pH baixo favorece a formação de cálculos de ácido úrico, em contraste com o pH alto, que favorece a formação de cálculo contendo fosfato de cálcio. **Cálculos de cistina** são quase invariavelmente associados com um defeito geneticamente determinado no transporte renal de certos aminoácidos, incluindo cistina. Como os cálculos de ácido úrico, os cálculos de cistina são mais propensos a se formar quando a urina está relativamente ácida.

A urolitíase também pode resultar da falta de substâncias que normalmente inibem a precipitação mineral. Inibidores da formação de cristais na urina incluem proteína Tamm-Horsfall, osteopontina, pirofosfato, mucopolissacarídeos, difosfonatos e uma glicoproteína chamada nefrocalcina, mas nenhuma deficiência de qualquer uma dessas substâncias tem sido consistentemente demonstrada em pessoas com urolitíase.

MORFOLOGIA

Os cálculos são unilaterais em cerca de 80% dos pacientes. Locais comuns de formação são a pelve renal, os cálices renais e a bexiga. Frequentemente, muitos cálculos são encontrados em um rim. Eles tendem a ser pequenos (diâmetro médio de 1-3 mm) e podem ser lisos ou irregulares. Ocasionalmente, o acréscimo progressivo de sais leva ao desenvolvimento de estruturas ramificadas conhecidas como **cálculos coraliformes (ou em chifre de veado)**, que criam um molde da pelve renal e do sistema coletor. Essas pedras maciças geralmente são compostas de fosfato-amônio-magnésio.

Tabela 13-3 Prevalência dos Vários Tipos de Cálculos Renais

Cálculo	Distribuição (%)
Oxalato de cálcio e/ou fosfato de cálcio	80
Hipercalciúria idiopática (50%)	
Hipercalcemia e hipercalciúria (10%)	
Hiperoxalúria (5%)	
Entérica (4,5%)	
Primária (0,5%)	
Hiperuricosúria (20%)	
Anormalidades metabólicas desconhecidas (15-20%)	
Estruvita (Mg, NH_3, PO_4)	10
Infecção renal	
Ácido úrico	6-7
Associado a hiperuricemia	
Associado a hiperuricosúria	
Idiopático (50% dos cálculos de ácido úrico)	
Cistina	1-2
Outros	±1-2

Curso Clínico

Os cálculos podem estar presentes sem causar sintomas ou danos renais significativos. Isso é particularmente verdadeiro no caso de cálculos grandes alojados na pelve renal. Pequenos cálculos podem passar pelo ureter, onde comumente se alojam, produzindo dor intensa típica conhecida como *cólica renal ou ureteral*, caracterizada por paroxismos de dor no flanco com irradiação para a virilha. Frequentemente nesse momento há *hematúria macroscópica*. O significado clínico dos cálculos reside na sua capacidade de obstruir o fluxo de urina ou produzir trauma suficiente para causar ulceração e hemorragia. Em ambos os casos, isso *predispõe ao surgimento de infecções bacterianas*. Felizmente, na maioria dos casos, o diagnóstico é prontamente concluso pela radiografia.

Hidronefrose

A hidronefrose refere-se à dilatação da pelve e dos cálices renais, acompanhada de atrofia do parênquima, causada por obstrução

do fluxo urinário. A obstrução pode ser súbita ou insidiosa, e ocorrer em qualquer nível do trato urinário, da uretra à própria pelve renal. As causas mais comuns são descritas a seguir:

- *Congênita:* atresia da uretra, formação de válvulas no ureter ou na uretra, artéria renal aberrante comprimindo o ureter, ptose renal com torção ou dobramento do ureter.
- *Adquirida*
  - *Corpos estranhos:* cálculo, fragmentos de papilas necróticas
  - *Lesões proliferativas*: hiperplasia prostática benigna, carcinoma de próstata, tumores na bexiga (papiloma e carcinoma), doença maligna contígua (linfoma retroperitoneal, carcinoma de cérvix ou útero)
  - *Inflamação*: prostatite, ureterite, uretrite, fibrose retroperitoneal
  - *Neurogênica*: dano na medula espinhal com paralisia da bexiga
  - *Gravidez normal*: discreta e reversível

Hidronefrose bilateral ocorre somente quando a obstrução está abaixo do nível dos ureteres. Se o bloqueio é no ureter ou acima dele, a lesão é unilateral. Às vezes, a obstrução é completa, não permitindo a passagem da urina, mas geralmente ocorre somente obstrução parcial.



Figura 13-22 Rim com hidronefrose, com marcada dilatação da pelve e dos cálices e diminuição do parênquima.

PATOGENIA

Mesmo com obstrução completa, a filtração glomerular persiste por algum tempo, e o filtrado subsequente se difunde para o interstício renal e espaços perirrenais, de onde retorna para o sistema linfático ou venoso. Devido à filtração contínua, os **cálices e a pelve tornam-se dilatados**, muitas vezes acentuadamente. A pressão elevada gerada na pelve renal, bem como a transmitida de volta aos ductos coletores, provoca compressão da vasculatura renal, ocorrendo tanto insuficiência arterial quanto estase venosa, embora a última provavelmente seja mais importante. Os efeitos mais graves são vistos nas papilas, porque são submetidas aos maiores aumentos de pressão. Consequentemente, **os distúrbios funcionais iniciais são em grande parte tubulares e se manifestam principalmente por prejuízo na capacidade de concentração**. Apenas mais tarde a filtração glomerular começa a reduzir. Estudos experimentais indicam que danos irreversíveis graves ocorrem após três semanas de obstrução completa e, em até três meses, com obstrução incompleta. Além disso das alterações funcionais, a obstrução também desencadeia uma reação inflamatória intersticial, levando eventualmente à fibrose intersticial.

MORFOLOGIA

Hidronefrose **bilateral** (bem como hidronefrose unilateral quando o outro rim está gravemente lesado ou ausente) leva à insuficiência renal, e o início da uremia tende a abortar o curso natural da lesão. Em contraste, envolvimento **unilateral** está associado a uma gama completa de alterações morfológicas, que variam com o grau e a velocidade da obstrução. Com obstrução subtotal ou intermitente, o rim pode ser maciçamente ampliado (comprimento de cerca de 20 cm), e o órgão pode consistir quase inteiramente no sistema pélvico-calicial distendido. O parênquima renal em si é comprimido e atrofiado, com obliteração das papilas e achatamento das pirâmides (Fig. 13-22). Por outro lado, quando a obstrução é súbita e completa, a filtração glomerular é comprometida relativamente cedo e, como consequência, a função renal pode cessar enquanto a dilatação ainda é relativamente pouca. Dependendo do nível de obstrução, um ou ambos os ureteres podem ser dilatados (**hidroureter**).

No exame microscópico, as lesões iniciais mostram dilatação tubular, seguida por atrofia e substituição do epitélio tubular por fibrose com os glomérulos relativamente poupados. Eventualmente, em casos graves, o glomérulo também se torna atrofiado e desaparece, convertendo todo o rim em uma fina camada de tecido fibroso. Com a obstrução súbita e completa, pode haver necrose coagulativa das papilas renais, semelhante ao que ocorre na necrose papilar. Em casos menos complicados, o acompanhamento da reação inflamatória é mínimo. A pielonefrite sobreposta, entretanto, é comum.

Curso Clínico

Obstrução completa *bilateral* produz anúria, que logo deve receber atenção médica. Quando a obstrução está abaixo da bexiga, os sintomas dominantes são os de distensão da bexiga. Paradoxalmente, a obstrução bilateral incompleta causa poliúria, em vez de oligúria, como resultado de defeitos nos mecanismos de concentração tubular, e isso pode obscurecer a verdadeira natureza da perturbação. Infelizmente, a hidronefrose *unilateral* pode permanecer completamente silenciosa por longos períodos, a menos que o outro rim por algum motivo não esteja funcionando. Frequentemente, o rim ampliado é descoberto em exames físicos de rotina. Às vezes, a causa básica da hidronefrose, como cálculo renal ou um tumor obstrutivo, produz sintomas que indiretamente chamam a atenção para a hidronefrose. A remoção da obstrução dentro de algumas semanas geralmente permite retorno completo da função; entretanto, com o tempo, as lesões tornam-se irreversíveis.

TUMORES

Muitos tipos de tumores benignos e malignos ocorrem no trato urinário. Em geral, tumores benignos como pequenos adenomas papilares corticais (menores que 0,5 cm de diâmetro), encontrados em 40% dos adultos, não têm significado clínico. As neoplasias malignas renais mais comuns são os carcinomas de células renais, seguidos por nefroblastomas (tumor de Wilms) e por tumores primários da pelve e dos cálices. Outros tipos de câncer renal são raros e, portanto, não serão discutidos aqui. Os *tumores do trato urinário inferior são cerca de duas vezes mais comuns que os carcinomas de células renais.* Eles são descritos no final desta seção.

Tumores do Rim

Oncocitoma

O oncocitoma, um tumor benigno que surge das células intercaladas dos ductos coletores, representa cerca de 10% dos tumores renais. Esses tumores estão associados com alterações genéticas — perda dos cromossomos 1, 14 e Y —, o que os distingue de outras neoplasias renais. Os oncocitomas são histologicamente caracterizados por uma infinidade de mitocôndrias, que fornecem a base para sua cor pardacenta e seu fino citoplasma granular e eosinofílico. Uma cicatriz estrelada central, que é outra característica dos oncocitomas, fornece o aspecto característico nos estudos de imagem. Embora possua tamanho grande e semelhança clínica e radiológica com alguns carcinomas de células renais, os oncocitomas podem ser removidos por nefrectomia, tanto para prevenir complicações como hemorragias espontâneas quanto para realizar um diagnóstico definitivo.

Carcinomas de Células Renais

Os carcinomas de células renais são derivados do epitélio tubular renal e, por isso, estão localizados predominantemente no córtex. Esses tumores representam 80-85% de todas as neoplasias malignas primárias dos rins e 2-3% de todos os cânceres em adultos. Esses dados são traduzidos em cerca de 58.000 casos anuais nos Estados Unidos; 40% dos pacientes morrem da doença. Os carcinomas renais ocorrem mais comumente entre a sexta e a sétima década de vida, e os homens são duas vezes mais afetados que as mulheres. O risco do desenvolvimento desses tumores é alto em fumantes, hipertensos ou pacientes obesos e naqueles que possuem atividade ocupacional com exposição ao cádmio. O risco de desenvolvimento de câncer de células renais é aumentado 30 vezes em pessoas que adquirem doença policística como complicação da diálise crônica. O papel dos fatores genéticos na causa desses cânceres é discutido adiante.

As neoplasias de células renais são classificadas com base nos padrões de morfologia e crescimento. Entretanto, avanços recentes na compreensão da base genética dos carcinomas renais trouxeram a uma nova classificação que leva em conta a origem molecular desses tumores. As três formas mais comuns, discutidas posteriormente, são: carcinoma de células claras, carcinoma papilar renal e carcinoma renal cromófobo.

Carcinomas de Células Claras

Os carcinomas de células claras são o tipo mais comum, contabilizando 65% dos cânceres de células renais. Histologicamente, são compostos por células com citoplasma claro. Embora a maioria seja esporádica, também ocorrem em formas familiares ou em associação com doença de Von Hippel-Lindau (VHL). O estudo da doença de VHL fornece informações moleculares sobre a causa dos carcinomas de células claras. A doença de VHL é herdada como transmissão autossômica dominante e é caracterizada por predisposição a uma variedade de neoplasmas, particularmente hemangioblastomas do cerebelo e da retina. Centenas de cistos renais multifocais e bilaterais desenvolvem-se em 40-60% das pessoas afetadas. Aqueles com síndrome de VHL herdam uma mutação germinativa do gene *VHL* na banda cromossomal 3p25 e perdem o segundo alelo por mutação somática. Assim, a perda de ambas as cópias desse gene supressor do tumor é um passo fundamental no desenvolvimento dos carcinomas de células claras. O gene *VHL* também está envolvido na maioria dos carcinomas de células claras esporádicos. Anormalidades citogenéticas dão origem à perda do segmento cromossomal 3p14 a 3p26, frequentemente vistos nos carcinomas de células claras esporádicos. Essa região abriga o gene *VHL* (3p25.3). O segundo alelo não deletado é inativado por uma mutação somática ou hipermetilação em 60% dos casos esporádicos. Assim, a perda homozigótica do gene *VHL* parece ser uma anormalidade molecular comum subjacente nas formas esporádica e familiar do carcinoma de células claras. A proteína VHL causa degradação de fatores induzidos por hipóxia (FIH) e, na sua ausência, esses fatores são estabilizados. Os FHI são fatores de transcrição que contribuem para a carcinogênese por estimular a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (FCEV), um importante fator angiogênico, bem como grande número de outros genes que comandam o crescimento das células tumorais (Capítulo 5). Uma forma familiar incomum de carcinoma de células renais não relacionada pela doença de VHL também é associada a anormalidades citogenéticas envolvendo o braço curto do cromossomo 3 (3p). Além disso, o sequenciamento detalhado recente dos genomas dos carcinomas de células claras tem revelado frequentes perdas de função por mutações no *SETD2, JARID1C* e *UTX*, que codificam proteínas que regulam a metilação de histona, sugerindo que mudanças no “epigenoma” têm papel central na gênese desse subtipo de carcinoma renal.

Carcinoma Papilar Renal

Os carcinomas papilares são responsáveis por 10-15% de todas as neoplasias malignas renais. Como indicado em seu nome, ele apresenta um padrão papilar de crescimento. Essas neoplasias são frequentemente multifocais ou bilaterais e aparecem como tumores em estágio inicial. Como os carcinomas de células claras, eles ocorrem sob as formas familiar e esporádica, mas, ao contrário desses tumores, os cânceres papilares renais não estão associados com anormalidades no cromossomo 3. O culpado, na maioria dos casos de câncer papilar hereditário, é o proto-oncogene *MET,* localizado na sub-banda cromossomal 7q31. O gene *MET* é um receptor de tirosina-quinase para o fator de crescimento chamado fator de crescimento do hepatócito. A dosagem aumentada do gene *MET* devido às duplicações do gene 7, parecem estimular o crescimento anormal das células epiteliais no túbulo proximal precursoras dos carcinomas papilares. Em casos familiares, análises genéticas mostram mutações ativadoras do *MET* na linha germinativa, juntamente com a dosagem aumentada do gene nos cânceres. Mutações ativadoras do gene *MET* também são encontradas em um subconjunto de formas esporádicas de carcinomas papilares renais.

Carcinomas Renais Cromófobos

Os carcinomas renais cromófobos são os menos comuns, representando 5% de todos os carcinomas de células renais. Eles

surgem das células intercaladas dos ductos coletores. Seu nome deriva da observação de que a coloração das células tumorais é mais escura (menos claras) que a das células dos carcinomas de células claras. São únicos, pois suas células apresentam múltiplas perdas de cromossomos inteiros, incluindo os cromossomos 1, 2, 6, 10, 13, 17 e 21. Assim, eles mostram hipodiploidia extrema. Devido às perdas múltiplas, o fator crítico causal não foi ainda determinado. Em geral, os cânceres renais cromófobos têm bom prognóstico.

MORFOLOGIA

Os **cânceres de células claras** (a forma mais comum de carcinoma renal), quando sintomáticos, geralmente são solitários e grandes (massas esféricas de 3-15 cm de diâmetro), mas as técnicas radiográficas de alta resolução para investigação de problemas não relacionados às vezes detectam pequenas lesões incidentalmente. Eles podem surgir em qualquer lugar do córtex. A superfície de corte dos carcinomas renais de células claras varia de **amarelo ou laranja a branco-acinzentada com áreas proeminentes amolecidas ou de hemorragias císticas**, recentes ou antigas (Fig. 13-23). As margens do tumor são bem definidas. Entretanto, por vezes, pequenos processos se projetam para o parênquima circundante, e nódulos satélites pequenos são encontrados fornecendo evidências claras da agressividade dessas lesões. Com o aumento do tumor, ele pode infiltrar através das paredes do sistema coletor, estendendo-se pelos dois cálices e pelve até o ureter. Com mais frequência, o **tumor invade a veia renal** e cresce como uma coluna sólida no interior do vaso, às vezes estendendo-se em forma de serpentina, tanto para a veia cava inferior como para o lado direito do coração. Ocasionalmente, pode ser vista invasão direta na glândula suprarrenal ou na gordura perinéfrica.

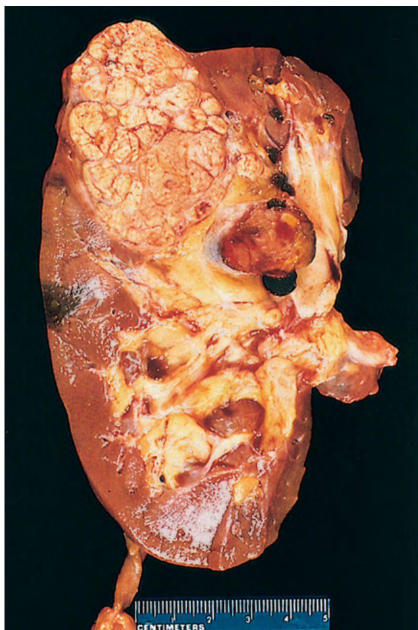
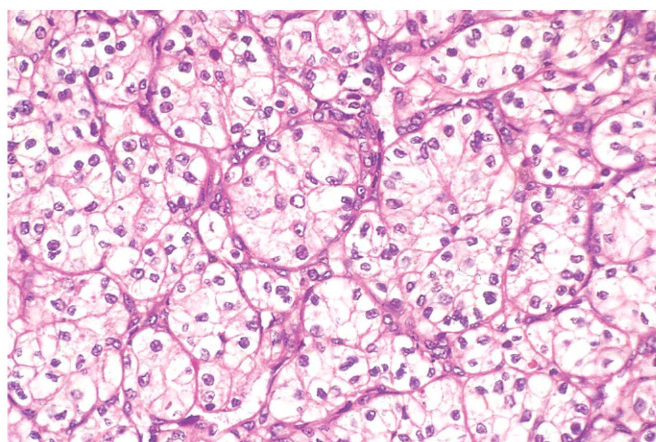


Figura 13-23 Carcinoma de células renais. Secção transversal mostrando tumor amarelado, arredondado, em um polo renal. Note o neoplasma na veia renal dilatada e trombosada.


Figura 13-24 Grande aumento exibindo o padrão das células claras do carcinoma de células renais.

Dependendo da quantidade de lipídeos e glicogênio presentes, **as células tumorais do carcinoma renal de células claras podem aparecer vacuoladas ou sólidas**. As células clássicas vacuoladas (lipídeos carga) ou claras são demarcadas apenas por suas membranas celulares. Os núcleos são geralmente pequenos e redondos (Fig. 13-24). No outro extremo estão as células granulares semelhantes ao epitélio tubular, que possuem núcleos redondos e pequenos, dentro de um citoplasma eosinofílico granular. Alguns tumores são altamente anaplásicos, com numerosas figuras mitóticas e núcleos pleomórficos, hipercromáticos e grandes. Entre os extremos de células claras e sólidas, células granulares, todas as gradações podem ser encontradas. Os arranjos celulares também variam amplamente. As células podem formar túbulos ou se agrupar em cordões ou massas desorganizadas. O estroma é geralmente escasso, mas altamente vascularizado.

Os **carcinomas de células renais papilares** exibem vários graus de formação papilar com eixos fibrovasculares. Eles tendem a ser bilaterais ou múltiplos. Podem também mostrar evidência macroscópica de necrose, hemorragia e degeneração cística, mas são menos amarelo-alaranjados, por causa do seu menor teor de lipídeos. As células podem ter citoplasma claro ou, mais comumente, eosinofílico. O **carcinoma de células renais cromófobo** tende a ser macroscopicamente acastanhado. As células geralmente têm citoplasma floculento, claro, muito proeminente, de distinta membrana celular. O núcleo é cercado por halos claros de citoplasma. Ultraestruturalmente, grande número de macrovesículas características é visto.

Curso Clínico

Os carcinomas de células renais têm várias características clínicas peculiares que criam dificuldade especial e problemas desafiadores de diagnóstico. Os sinais e sintomas variam, mas *a mais frequente manifestação apresentada é a hematúria, ocorrendo em mais de 50% dos casos.* A hematúria macroscópica tende a ser intermitente e fugaz. Menos comumente, o tumor pode se manifestar em virtude do tamanho quando está crescido o bastante para produzir dor nos flancos ou uma *massa palpável*. Mesmo os tumores menores são detectados pela utilização generalizada de estudos de imagem para causas não relacionadas. Os efeitos extrarrenais são *febre* e *policitemia,* que, por serem inespecíficos,

podem ser mal interpretados por algum período antes de sua associação com tumores renais. A policitemia afeta 5-10% das pessoas com essa doença. Isso é resultado da produção de eritropoietina pelas células cancerosas. Não comumente, esses tumores produzem outras substâncias semelhantes a hormônios, resultando em hipercalcemia, hipertensão, síndrome de Cushing, feminilização ou masculinização. Como exposto no Capítulo 5, elas são *síndromes paraneoplásicas*. Em muitos pacientes, os tumores primários permanecem silenciosos e são descobertos somente depois que suas metástases produzem sintomas. As localizações prevalentes para metástase são os pulmões e os ossos. As manifestações ocorrem de várias formas, *mas a tríade característica consiste em hematúria indolor, massa abdominal palpável e dor maçante no flanco.*

RESUMO

Carcinoma de Células Renais

Os carcinomas de células renais representam 2-3% de todos os cânceres em adultos e são classificados em três tipos:

- *Carcinoma de células claras* são os mais comuns e estão associados com perda homozigótica do VHL, proteína supressora tumoral; esses tumores frequentemente invadem a veia renal.
- *Carcinomas papilares renais* frequentemente são associados com expressão aumentada e mutações ativadoras do oncogene *MET*; eles tendem a ser bilaterais ou múltiplos e mostram formação papilar variável.
- *Carcinomas de células renais cromófobos* são menos comuns; as células tumorais não são claras como em outros carcinomas de células renais.

Tumor de Wilms

Embora o tumor de Wilms raramente ocorra em adultos, é o terceiro câncer de órgãos sólidos em crianças menores de 10 anos de idade. Esses tumores contêm uma variedade de células e componentes tissulares, todos derivados do mesoderma. O tumor de Wilms, assim como o retinoblastoma, pode surgir esporadicamente ou ser familiar, com suscetibilidade para a oncogênese herdada de forma autossômica dominante. Esse tumor é discutido em mais detalhes no Capítulo 6, juntamente com outros tumores da infância.

Outros tumores e lesões do trato urinário inferior (ureteres, bexiga e uretra) são descritos no Capítulo 17.

BIBLIOGRAFIA

Barratt J, Feehally J: IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol 16:2088, 2005. *[A comprehensive update on the pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of this disease.]*

Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al: M-type phospholipase A_2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 361:11, 2009. *[A landmark study describing the discovery of the antigen in idiopathic membranous nephropathy.]*

D'Agati VD: The spectrum of focal segmental glomerulosclerosis: new insights. Curr Opin Nephrol Hypertens 17:271, 2008. *[A comprehensive review of mechanisms contributing to various forms of FSGS.]*

Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al: Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. Science 329:841, 2010. *[A landmark study of natural selection, linking a genetic variant of apolipoprotein L1 in African Americans to protection against sleeping sickness, and risk for kidney disease.]*

Guay-Woodford LM: Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. Pediatr Nephrol 21:1369, 2006. *[An excellent review on the pathophysiology of renal cystic diseases, with emphasis on the role of ciliary dysfunction in tubular epithelial cells.]*

Gubler MC: Inherited diseases of the glomerular basement membrane. Nat Clin Pract Nephrol 4:24, 2008. *[A superb review of the pathophysiology, clinical presentations and diagnostic testing strategies for Alport syndrome, thin basement membrane disease, and other types of hereditary nephritis.]*

Harris PC: 2008 Homer W. Smith Award: Insights into the pathogenesis of polycystic kidney disease from gene discovery. J Am Soc Nephrol 20:1188, 2009. *[A review of the discovery of the major genes leading to polycystic kidney disease, along with their phenotypic manifestations.]*

Knowles MA: Molecular subtypes of bladder cancer: Jekyll and Hyde or chalk and cheese. Carcinogenesis 27:371, 2006. *[Comprehensive review of molecular changes in different types of bladder cancer.]*

Lionaki S, Jennette JC, Falk RJ: Anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) and anti-glomerular basement membrane (GBM) autoantibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis. Semin Immunopathol 29:459, 2007. *[A good summary of mechanisms of injury and clinical manifestations in ANCA and anti-GBM antibody–mediated disease.]*

Mathieson PW: Minimal change nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. Semin Immunopathol 29:415, 2007. *[An excellent overview of new insights into the pathogenesis and diagnosis of MCD versus FSGS.]*

Miller O, Hemphill RR: Urinary tract infection and pyelonephritis. Emerg Med Clin North Am 19:655, 2001. *[An excellent review of acute urinary tract infections.]*

Murray PT, Devarajan P, Levey AS, et al: A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. Clin J Am Soc Nephrol 3:864, 2008. *[An excellent review outlining recent advances in early diagnosis and consequences of acute kidney injury.]*

Nsar SH, Markowitz GS, Stokes MB, et al: Acute postinfectious glomerulonephritis in modern era: experience with 86 adults and review of the literature. Medicine 87:21, 2008. *[A contemporary review of postinfectious glomerulonephritis with an emphasis on clinicopathologic correlations and epidemiologic associations.]*

Ronco P, Debiec H: Membranous glomerulopathy: the evolving story. Curr Opin Nephrol Hypertens 19:254, 2010. *[An excellent review of recent insights into the etiology of membranous nephropathy.]*

Schrier RW, Wang W, Poole B, et al: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. J Clin Invest 114:5, 2004. *[An insightful review covering all aspects of acute renal failure.]*

Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaava J: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 354:1387, 2006. *[An excellent review of the pathophysiology of defects in glomerular permeability.]*

Tsai HM: The molecular biology of thrombotic microangiopathy. Kidney Int 70:16, 2006. *[An excellent review of the pathogenesis of HUS and TTP.]*

Wilson PD, Goilav B: Cystic disease of the kidney. Annu Rev Pathol 2:341, 2007. *[Pathobiology of a common condition affecting the kidney.]*

Worcester EM, Coe FL: Calcium kidney stones. N Engl J Med 363:954, 2010. *[A comprehensive review of the pathophysiology and management of the most common types of kidney stones.]*

Página deixada intencionalmente em branco

CAPÍTULO

14 Cavidade Oral e Trato Gastrointestinal

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O trato gastrointestinal é um tubo oco composto pelo esôfago, estômago, intestino delgado, cólon, reto e ânus. Cada região tem funções exclusivas, complementares e altamente integradas, que juntas servem para regular a ingestão, o processamento e a absorção dos nutrientes ingeridos e a eliminação de resíduos. Os intestinos também são o principal local em que o sistema imunológico apresenta uma interface com a gama diversa de antígenos presentes em alimentos e micróbios intestinais. Assim, não é surpreendente que o intestino delgado e o cólon frequentemente estejam envolvidos em processos infecciosos e inflamatórios. Finalmente, o cólon é o local mais comum de neoplasia gastrointestinal em populações ocidentais. Neste capítulo discutimos as doenças que afetam cada seção do trato gastrointestinal. Os distúrbios que normalmente envolvem mais de um segmento, como a doença de Crohn, são considerados com a região mais frequentemente envolvida.

CAVIDADE ORAL

Condições patológicas da cavidade oral podem ser amplamente divididas em doenças que afetam a mucosa oral, as glândulas salivares e as mandíbulas. Em seguida, são discutidas as condições mais comuns que afetam esses locais. Embora comuns, os distúrbios que acometem os dentes e estruturas de apoio não são considerados aqui. Deve-se consultar os textos especializados. Cistos e tumores odontogênicos (benignos e malignos), que são derivados a partir do epitélio e/ou tecidos mesenquimais associadas ao desenvolvimento dos dentes, também são discutidos brevemente.

LESÕES INFLAMATÓRIAS ORAIS

Úlceras Aftosas (Aftas)

Essas ulcerações comuns superficiais da mucosa acometem até 40% da população. Elas são mais comuns nas duas primeiras décadas de vida, extremamente dolorosas e recorrentes. Embora a causa das úlceras aftosas não seja conhecida, elas realmente tendem a ser mais prevalentes em algumas famílias e podem estar associadas a doença celíaca, doença inflamatória do intestino (DII) e doença de Behçet. As lesões podem ser solitárias ou múltiplas; tipicamente, são ulcerações rasas, hiperêmicas, cobertas por um exsudato fino e circundadas por uma zona estreita de eritema (Fig. 14-1). Na maioria dos casos, desaparecem espontaneamente em 7-10 dias, mas podem recorrer.

Infecções por Vírus Herpes Simples

A maioria das infecções herpéticas orofaciais é causada por vírus herpes simples tipo 1 (HSV-1), sendo que as restantes são causadas por HSV-2 (herpes genital). Com as práticas sexuais em mudança, o HSV-2 oral é cada vez mais comum. As infecções primárias geralmente ocorrem em crianças entre 2-4 anos de idade e muitas vezes são assintomáticas. No entanto, em 10-20% dos casos, a infecção primária manifesta-se como *gengivoestomatite herpética aguda*, com início abrupto de vesículas e ulcerações por toda a cavidade oral. A maioria dos adultos abriga HSV-1 latente, e o vírus pode ser reativado, resultando na chamada "afta" ou *estomatite herpética recorrente*. Fatores associados à reativação do HSV incluem traumatismo, alergias, exposição à luz ultravioleta, infecções do trato respiratório superior, gravidez, menstruação, imunodepressão e exposição a condições extremas de temperatura. Essas lesões recorrentes, que ocorrem no local da inoculação primária ou na mucosa adjacente inervada pelo mesmo gânglio, tipicamente aparecem como grupos de pequenas vesículas (1-3 mm). Lábios (herpes labial), orifícios nasais, mucosa bucal, gengiva e palato duro são os locais mais comuns. Embora as lesões geralmente desapareçam dentro de um período de 7-10 dias, elas podem persistir em pacientes imunocomprometidos, que podem necessitar de terapia antiviral sistêmica. Morfologicamente, as lesões assemelham-se às do herpes esofágico (Fig. 14-8) e herpes genital (Capítulo 17). As células infectadas ficam tumefatas e têm grandes inclusões intranucleares eosinofílicas. As células adjacentes comumente fundem-se, formando grandes policários multinucleados.



Figura 14-1 Úlcera aftosa. Ulceração única com halo eritematoso que circunda uma membrana amarelada fibrinopurulenta.

Candidíase Oral (Sapinho)

A candidíase é a infecção fúngica da cavidade oral mais comum. A *Candida albicans* é um componente normal da flora bucal e somente produz doença sob circunstâncias incomuns. Os fatores modificadores incluem:

- Imunossupressão
- Cepa de *C. albicans*
- Composição da flora microbiana oral (microbiota)

Antibióticos de amplo espectro que alteram a microbiota normal também podem promover candidíase oral. As três formas clínicas principais de candidíase oral são as pseudomembranosas, eritematosas e hiperplásicas. A forma pseudomembranosa é mais comum e é conhecida como *sapinho*. Essa condição é caracterizada por uma membrana inflamatória superficial, semelhante ao coalho, cinzenta a branca, composta de microrganismo emaranhados enredados em um exsudado fibrinossupurativo que podem ser prontamente ser raspados revelando uma base eritematosa subjacente. Em indivíduos levemente imunossuprimidos ou debilitados, como os diabéticos, a infecção geralmente permanece superficial, mas pode se disseminar para locais profundos em associação a imunossupressão mais grave, incluindo a observada em receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas ou de órgãos, bem como pacientes com neutropenia, imunossupressão induzida por quimioterapia ou AIDS.

RESUMO

Lesões Inflamatórias Orais

- *Úlceras aftosas* são úlceras superficiais dolorosas de etiologia desconhecida que podem estar associadas a doenças sistêmicas.
- O *vírus herpes simples* causa uma infecção autolimitada, que se apresenta com vesículas (feridas, bolhas de febre) que se rompem e curam, sem formação de cicatriz, e frequentemente deixam vírus latente nos gânglios nervosos. Pode ocorrer reativação.
- Pode ocorrer *candidíase oral* quando a microbiota oral é alterada (p. ex., após a utilização de antibióticos). A doença invasiva pode ocorrer em indivíduos imunodeprimidos.

LESÕES PROLIFERATIVAS E NEOPLÁSICAS DA CAVIDADE ORAL

Lesões Fibrosas Proliferativas

Os *fibromas* (Fig. 14-2, A) são massas de tecido fibroso nodular submucoso que se formam quando a irritação crônica resulta em hiperplasia reativa de tecido conjuntivo. Eles ocorrem mais frequentemente na mucosa bucal, ao longo da linha de

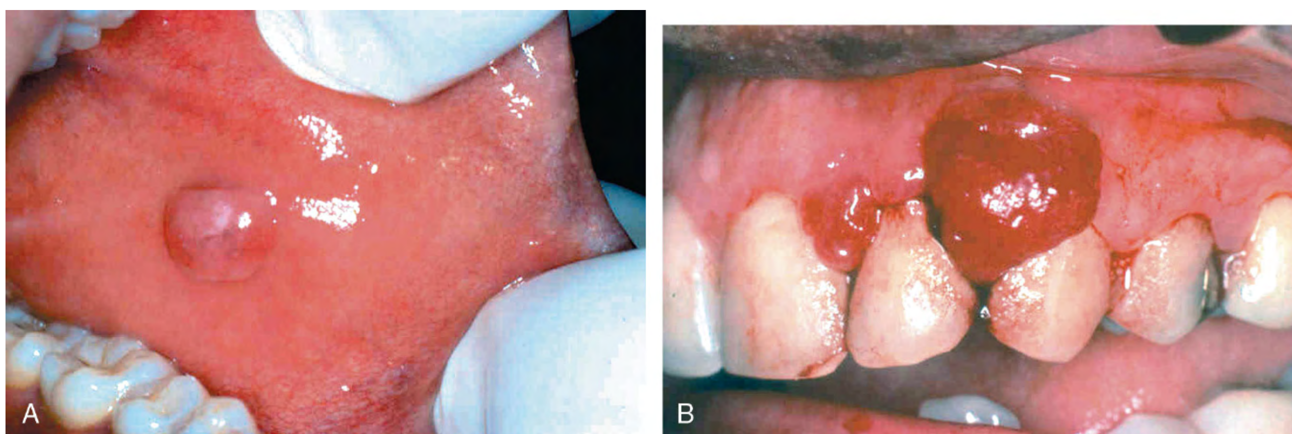


Figura 14-2 Proliferações fibrosas. **A,** Fibroma. Nódulo exofítico rosa, mole, na mucosa bucal. **B,** Granuloma piogênico. Massa exofítica eritematosa hemorrágica projetando-se da mucosa gengival.

mordida, e acredita-se que sejam reações a irritação crônica. O tratamento é a excisão cirúrgica completa e a remoção da fonte de irritação.

Granulomas piogênicos (Fig. 14-2, B) são massas pedunculadas normalmente encontradas na gengiva das crianças, adultos jovens e mulheres grávidas. Essas lesões são ricamente vascularizadas e, normalmente, ulceradas, o que lhes confere uma cor vermelha a roxa. Em alguns casos, o crescimento pode ser rápido e aumentar o medo de neoplasia maligna. No entanto, o exame histológico demonstra proliferação densa de vasos imaturos semelhante à observada no tecido de granulação. Os granulomas piogênicos podem regredir, amadurecer em massas fibrosas densas ou evoluir para um fibroma ossificante periférico. A excisão cirúrgica completa é o tratamento definitivo.

Leucoplasia e Eritroplasia

A *leucoplasia* é definida pela Organização Mundial de Saúde como "uma mancha ou placa branca que não pode ser raspada e não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como qualquer outra doença". Esse termo clínico é reservado para as lesões que surgem na cavidade oral, na ausência de qualquer fator etiológico conhecido (Fig. 14-3, A). Assim, manchas brancas causadas por irritação evidente ou entidades como o líquen plano e candidíase não são consideradas leucoplasia. Aproximadamente 3% da população mundial têm lesões leucoplásicas, das quais 5-25% são pré-malignas e podem evoluir para carcinoma de células escamosas. *Assim, até que se prove o contrário por meio de avaliação histológica, todas as leucoplasias devem ser consideradas pré-cancerosas*. Uma lesão relacionada, mas menos comum, a eritroplasia, é uma área vermelha, aveludada, possivelmente erodida, que é plana ou ligeiramente deprimida em relação à mucosa circundante. A eritroplasia está associada a um risco muito maior de transformação maligna do que a leucoplasia. Embora a leucoplasia e a eritroplasia possam ser observadas em adultos em qualquer idade, elas tipicamente acometem pessoas entre as idades de 40-70 anos, com preponderância do sexo masculino de 2:1. *Embora a etiologia seja multifatorial, o uso do tabaco (cigarros, cachimbos, charutos e tabaco de mascar) é o fator de risco mais comum para leucoplasia e eritroplasia.*

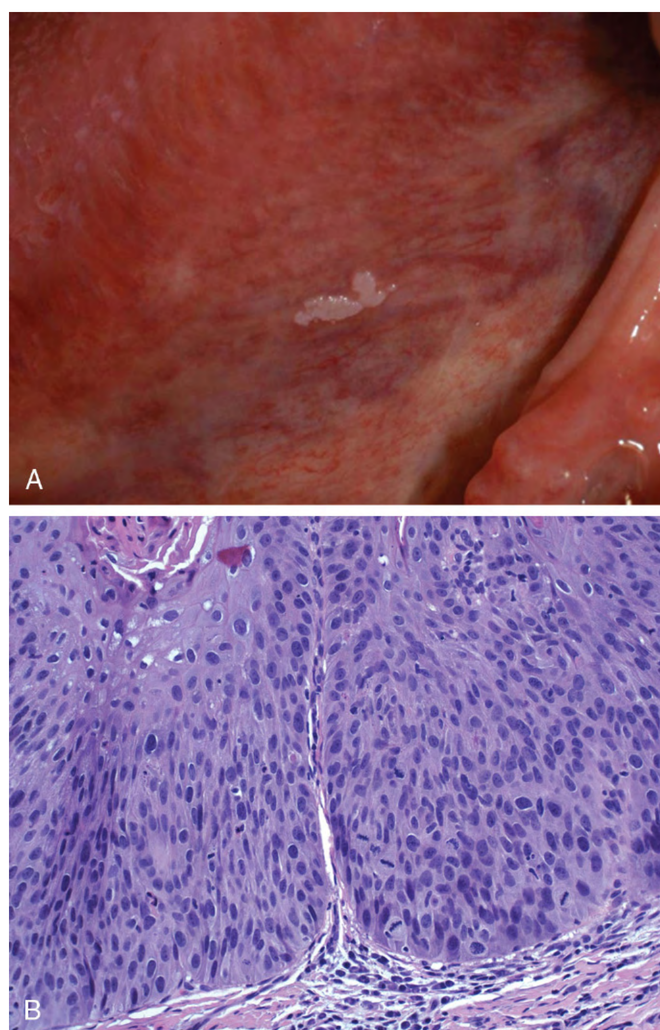


Figura 14-3 Leucoplasia. **A,** A aparência clínica da leucoplasia é altamente variável. Nesse exemplo, a lesão é lisa, com bordas bem demarcadas e elevação mínima. **B,** Aparência histológica de leucoplasia mostrando displasia, caracterizada por pleomorfismo nuclear e celular, e perda de maturação normal.

MORFOLOGIA

A **leucoplasia** inclui um espectro de características histológicas que variam de **hiperqueratose** sobrejacente a lesões da mucosa acantóticas, espessadas, mas ordenadas com **displasia** acentuada que, às vezes, se funde com **carcinoma *in situ*** (Fig. 14-3, B). As alterações displásicas mais graves estão associadas a eritroplasia, e mais de 50% desses casos passam por transformação maligna. Com displasia crescente e anaplasia, frequentemente está presente um infiltrado de célula inflamatória subjacente de linfócitos e macrófagos.

Carcinoma de Células Escamosas

Aproximadamente 95% dos cânceres da cavidade oral são carcinomas de células escamosas, sendo que os restantes são compostos em grande parte de adenocarcinomas de glândulas salivares, como discutido adiante. Esse tumor maligno epitelial agressivo é a sexta neoplasia mais comum no mundo de hoje. Apesar dos inúmeros avanços no tratamento, a taxa de sobrevida de longo prazo tem sido inferior a 50% nos últimos 50 anos. Essa perspectiva sombria é decorrente de vários fatores, principalmente do fato de que o câncer bucal muitas vezes é diagnosticado em estágio avançado.

Múltiplos tumores primários podem estar presentes no diagnóstico inicial, mas mais frequentemente são detectados mais tarde, a uma taxa estimada de 3-7% por ano; os pacientes que sobrevivem cinco anos após o diagnóstico do tumor inicial têm possibilidade de até 35% de desenvolver pelo menos um novo tumor primário dentro desse intervalo. O desenvolvimento desses tumores secundários pode ser particularmente devastador para pessoas cujas lesões iniciais eram muito pequenas. Assim, apesar de uma taxa de sobrevida de cinco anos maior do que 50% para pacientes com tumores pequenos, esses pacientes frequentemente morrem de segundos tumores primários. Portanto, a vigilância e a detecção precoce de novas lesões pré-malignas são cruciais para a sobrevida de longo prazo de pacientes com carcinoma de células escamosas oral.

O risco elevado de tumores primários adicionais nesses pacientes levou ao conceito de "cancerização de campo". Essa hipótese sugere que os vários tumores primários desenvolvem-se de maneira independente, como resultado de anos de exposição crônica da mucosa a agentes cancerígenos, como álcool ou tabaco.

PATOGENIA

Cânceres de células escamosas da orofaringe surgem através de duas vias patogênicas distintas. Um grupo de tumores na cavidade oral ocorre principalmente em pessoas que são usuárias crônicas de álcool e tabaco (tanto fumado como mascado). O sequenciamento profundo desses cânceres revelou mutações frequentes que carregam uma assinatura molecular compatível com a exposição a carcinogênios no tabaco. Essas mutações frequentemente envolvem *TP53* e os genes que regulam a diferenciação de células escamosas, como *p63* e *NOTCH1*. O segundo grupo de tumores tende a ocorrer nas criptas tonsilares ou na base da língua e abrigar variantes oncogênicas de papilomavírus humano (HPV), particularmente HPV-16. Esses tumores carregam muito menos mutações do que aqueles associados à exposição ao tabaco e, frequentemente, superexpressam p16, um inibidor da quinase dependente de ciclina. Prevê-se que a incidência de carcinoma espinocelular da orofaringe associado ao HPV irá superar a de câncer cervical na próxima década, em parte porque as localizações anatômicas de origem — criptas tonsilares, base da língua e orofaringe — não são facilmente acessíveis ou passíveis de exame citológico (ao contrário do colo do útero). Notavelmente, o **prognóstico para pacientes com tumores positivos para o HPV é melhor do que para aqueles com tumores HPV-negativos**. A vacina contra o HPV, que protege contra câncer de colo de útero, oferece esperança para limitar o aumento da frequência de carcinoma de células escamosas orofaríngeo associado ao HPV.

Na Índia e sudeste da Ásia, a mastigação de bétel e *paan* é fator predisponente importante. O bétel é uma "poção de bruxa" que contém noz de areca, cal e tabaco, tudo embrulhado em uma folha de castanha de bétel. É provável que esses tumores surjam por uma via semelhante à caracterizada por tumores associados ao uso de tabaco no Ocidente.

MORFOLOGIA

O carcinoma de células escamosas pode surgir em qualquer parte da cavidade oral. No entanto, **os locais mais comuns são a superfície ventral da língua, o assoalho da boca, o lábio inferior, o palato mole e a gengiva** (Fig. 14-4, A). Nos estágios iniciais, esses tipos de câncer podem aparecer como placas elevadas, firmes, peroladas, ou como espessamentos da mucosa irregulares, rugosos ou verrucosos. Qualquer padrão pode ser sobreposto sobre um fundo de leucoplasia ou eritroplasia. À medida que essas lesões aumentam, elas tipicamente formam massas ulceradas e salientes que têm bordas irregulares e endurecidas ou enroladas. A análise histopatológica mostrou que **o carcinoma de células escamosas desenvolve-se a partir de lesões precursoras displásicas.** Os padrões histológicos **variam de neoplasias queratinizantes bem diferenciadas** (Fig. 14-4, B) **até tumores anaplásicos, alguns vezes sarcomatoides**. No entanto, o grau de diferenciação histológica, como determinado pelo grau relativo de queratinização, não se correlaciona necessariamente com o comportamento biológico. Normalmente, o carcinoma de células escamosas oral infiltra localmente antes de metastatizar. Os linfonodos cervicais são os locais mais comuns de metástase regional; locais frequentes de metástases a distância incluem linfonodos mediastinais, pulmões e fígado.

RESUMO

Lesões da Cavidade Oral

- *Fibromas* e *granulomas piogênicos* são lesões reativas comuns da mucosa oral.
- As *leucoplasias* são placas mucosas que podem sofrer transformação maligna.
- O risco de transformação maligna é maior na *eritroplasia* (em relação à leucoplasia).
- A maioria dos cânceres da cavidade oral são *carcinomas de células escamosas*.
- Carcinomas de células escamosas orais são classicamente ligados ao uso de tabaco e álcool, mas a incidência de lesões associadas ao HPV está aumentando.



Figura 14-4 Carcinoma de células escamosas oral. **A**, Aparência clínica demonstrando ulceração e endurecimento da mucosa oral. **B**, Aparência histológica demonstrando inúmeros ninhos e ilhas de queratinócitos malignos invadindo o estroma de tecido conjuntivo subjacente.

DOENÇAS DAS GLÂNDULAS SALIVARES

Existem três principais glândulas salivares — parótida, submandibular e sublingual —, bem como inúmeras glândulas salivares menores distribuídas por toda a mucosa oral. Doença inflamatória ou neoplásica pode desenvolver-se dentro de qualquer uma delas.

Xerostomia

A xerostomia é definida como *boca seca* resultante da diminuição na produção de saliva. A sua incidência varia entre as populações, mas tem sido relatada em mais de 20% dos indivíduos com idade superior a 70 anos. É uma característica importante do transtorno autoimune síndrome de Sjögren, em que geralmente é acompanhada por olhos secos (Capítulo 4). A ausência de secreções salivares é também uma das principais complicações da radioterapia. No entanto, a xerostomia é mais frequentemente observada como resultado de muitas classes comumente prescritas de medicamentos, incluindo agentes anticolinérgicos, antidepressivos/antipsicóticos, diuréticos, anti-hipertensivos, sedativos, relaxantes musculares e anti-histamínicos. A cavidade oral pode simplesmente revelar mucosa seca e/ou atrofia das papilas da língua, com fissuras e ulcerações ou, na síndrome de Sjögren, aumento inflamatório concomitante das glândulas salivares. As complicações da xerostomia incluem aumento das taxas de cárie dentária e candidíase, bem como dificuldade em engolir e falar.

Sialadenite

A sialadenite, ou inflamação das glândulas salivares, pode ser induzida por traumatismo, infecção viral ou bacteriana, ou doença autoimune. A forma mais comum de *sialadenite viral é a caxumba*, que pode produzir aumento de todas as glândulas salivares, mas envolve predominantemente as parótidas. O vírus da caxumba é um paramixovírus relacionado com os vírus influenza e parainfluenza. A caxumba produz inflamação intersticial marcada por infiltrado inflamatório mononuclear. Embora, nas crianças, a caxumba seja mais frequentemente uma condição benigna autolimitada, em adultos pode causar pancreatite ou orquite; esta última pode, por vezes, provocar esterilidade.

A *mucocele* é a lesão inflamatória mais comum das glândulas salivares e resulta do bloqueio ou ruptura de um ducto da glândula salivar, com consequente vazamento de saliva no estroma de tecido conjuntivo circundante. A mucocele ocorre mais frequentemente em crianças em idade de andar, adultos jovens e idosos, e tipicamente manifesta-se como edema flutuante do lábio inferior que pode mudar de tamanho, especialmente em associação a refeições (Fig. 14-5, A). O exame histológico demonstra um espaço semelhante a um cisto revestido por tecido de granulação inflamatório ou tecido conjuntivo fibroso que é preenchido com mucina e células inflamatórias, particularmente macrófagos (Fig. 14-5, B). A excisão completa do cisto e do lóbulo da glândula salivar pequena constitui o tratamento definitivo.

A *sialadenite bacteriana* é uma infecção comum que mais frequentemente envolve as glândulas salivares maiores, especialmente as glândulas submandibulares. Os patógenos mais frequentes são *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus viridans*. A obstrução do canal por cálculos (*sialolitíase*) é um antecedente comum para a infecção; pode também ser induzida por restos de alimentos impactados ou por edema decorrente de lesão. Desidratação e diminuição da função secretora também podem predispor a invasão bacteriana e, às vezes, estão associadas a terapia de longo prazo com fenotiazina, que suprime a secreção salivar. Desidratação sistêmica, com secreção salivar reduzida, pode predispor a parotidite bacteriana supurativa em pacientes idosos após cirurgia torácica ou abdominal de grande porte. Esse processo obstrutivo e a invasão bacteriana provocam inflamação não específica das glândulas afetadas que pode ser em grande parte intersticial ou, quando induzida por estafilococos ou outros piogênios, estar associada a necrose supurativa aberta e formação de abscessos.

A sialadenite autoimune, também chamada de síndrome de Sjögren, é discutida no Capítulo 4.

Neoplasias

Apesar da sua morfologia relativamente simples, as glândulas salivares dão origem a pelo menos 30 tumores histologicamente distintos. Como indicado na Tabela 14-1, pequeno número dessas neoplasias é responsável por mais de 90% dos tumores. Em geral, os tumores de glândulas salivares são relativamente

incomuns e representam menos de 2% de todos os tumores humanos. Aproximadamente 65-80% surgem dentro da parótida, 10% na glândula submandibular, e o restante nas glândulas salivares menores, incluindo as glândulas sublinguais. Aproximadamente 15-30% dos tumores nas glândulas parótidas são malignos. Em contrapartida, cerca de 40% dos tumores submandibulares, 50% dos de glândula salivar menor e 70-90% dos sublinguais são cancerosos. *Assim, a probabilidade de que um tumor da glândula salivar seja maligno é inversamente proporcional, aproximadamente, ao tamanho da glândula*.

Tumores das glândulas salivares geralmente ocorrem em adultos, com ligeira predominância do sexo feminino, mas cerca de 5% ocorrem em crianças menores de 16 anos de idade. Qualquer que seja o padrão histológico, as neoplasias da glândula parótida produzem edema na frente e abaixo da orelha. Em geral, quando são primeiramente diagnosticados, tanto as lesões benignas como as malignas são geralmente de 4-6 cm de diâmetro e móveis à palpação, exceto no caso de tumores malignos negligenciados. Os tumores benignos podem estar presentes por vários meses a anos antes de tornarem-se clinicamente evidentes, enquanto os cânceres mais frequentemente chamam a atenção de imediato, provavelmente devido ao seu crescimento mais rápido. No entanto, não existem critérios confiáveis para diferenciar lesões benignas de malignas em termos clínicos, e a avaliação histopatológica é essencial.

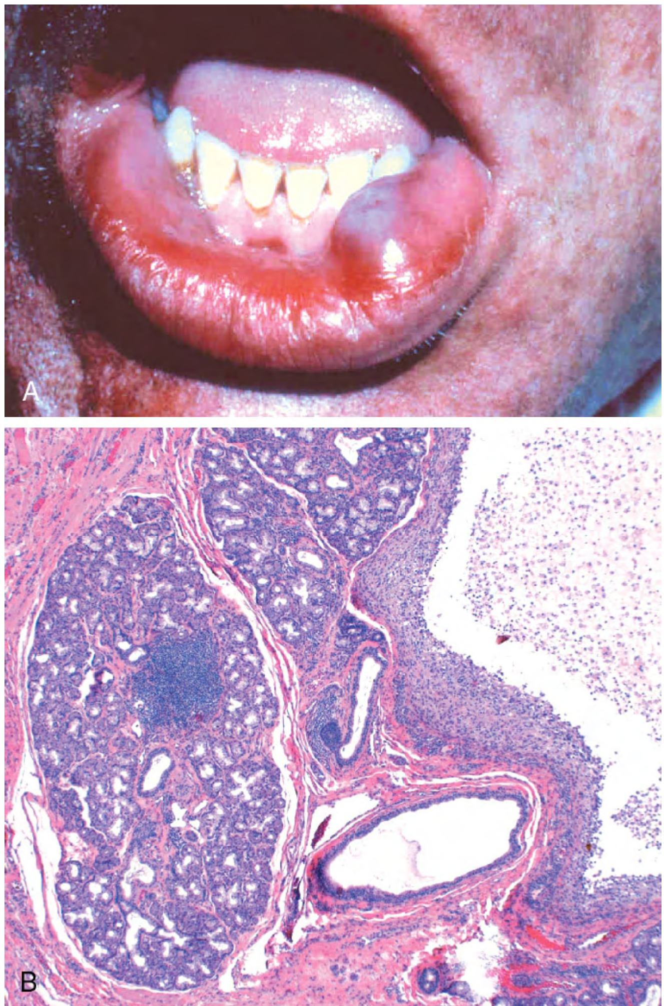


Figura 14-5 Mucocele. **A**, Lesão flutuante preenchida com líquido no lábio inferior subsequente a trauma. **B**, Cavidade semelhante a cisto (*direita*) preenchida com material mucinoso e revestida por tecido de granulação em organização.

Tabela 14-1 Classificação Histopatológica e Prevalência dos Tumores de Glândula Salivar Benignos e Malignos mais Comuns

Benigno	Maligno
Adenoma pleomórfico (50%)	Carcinoma mucoepidermoide (15%)
Tumor de Warthin (5%)	Carcinoma de células acinares (6%)
Oncocitoma (2%)	Adenocarcinoma NOS (6%)
Cistadenoma (2%)	Carcinoma adenoide cístico (4%)
Adenoma de células basais (2%)	Tumor misto maligno (3%)

NOS, não especificado de outro modo.
Dados de Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR: Surgical Pathology of the Salivary Glands. Vol. 25: Major Problems in Pathology, Filadelphia, WB Saunders, 1991.

Adenoma Pleomórfico

Adenomas pleomórficos apresentam-se como massas indolores, de crescimento lento, móveis, distintas. Eles representam cerca de *60% dos tumores na parótida*, são menos comuns nas glândulas submandibulares e relativamente raros nas glândulas salivares menores. Os adenomas pleomórficos são tumores benignos que consistem em uma mistura de células ductais (epiteliais) e mioepiteliais, apresentando tanto diferenciação epitelial como mesenquimal. Os elementos epiteliais são dispersos por toda a matriz, que pode conter misturas variáveis de tecido mixoide, hialino, condroide (cartilaginoso) e mesmo de tecido ósseo. Em alguns adenomas pleomórficos, os elementos epiteliais predominam; em outros, eles estão presentes apenas em focos dispersos. Essa diversidade histológica deu origem ao nome alternativo, embora menos preferido, de *tumor misto*. Os tumores de forma consistente expressam o fator de transcrição PLAG1, frequentemente devido a rearranjos cromossômicos envolvendo o gene *PLAG1,* mas não se sabe como o PLAG1 contribui para o desenvolvimento do tumor.

Adenomas pleomórficos recorrem se incompletamente excisados: as taxas de recorrência aproximam-se de 25% após enucleação simples do tumor, mas são de apenas 4% após a ressecção mais ampla. Em ambos os cenários, a recidiva decorre de uma falha em reconhecer extensões minúsculas de tumor em tecidos moles circundantes.

O carcinoma proveniente de um adenoma pleomórfico é variavelmente chamado de *carcinoma ex-adenoma pleomórfico* ou *tumor misto maligno*. A incidência de transformações malignas aumenta com o tempo, de 2% dos tumores presentes por menos de cinco anos até quase 10% para aqueles presentes por mais de 15 anos. O câncer normalmente assume a forma de um adenocarcinoma ou carcinoma indiferenciado. Infelizmente, elas estão entre as neoplasias malignas mais agressivas das glândulas salivares, com taxas de mortalidade de 30-50% em cinco anos.

MORFOLOGIA

Adenomas pleomórficos geralmente se manifestam como massas arredondadas, bem demarcadas, raramente superiores a 6 cm na maior dimensão. Embora sejam encapsulados, em alguns locais (particularmente o palato) a cápsula não é totalmente desenvolvida, e o crescimento expansivo produz saliências nos tecidos circundantes. A superfície de corte é branco-acinzentada e tipicamente contém áreas mixoides e condroides azuis translúcidas (semelhante a cartilagem). **A característica histológica mais marcante é a sua heterogeneidade típica**. Os elementos epiteliais que lembram células ductais ou mioepiteliais são organizados em **ductos, ácinos,**

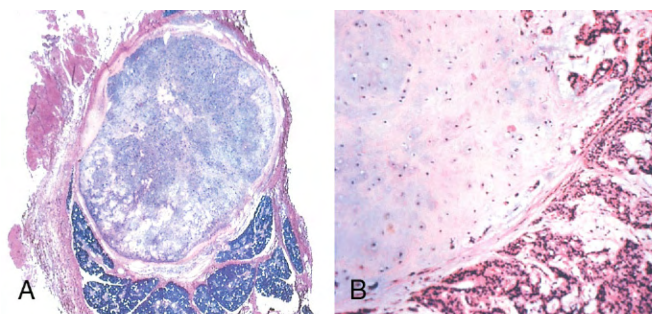


Figura 14-6 Adenoma pleomórfico. **A,** Vista em pequeno aumento mostrando tumor bem demarcado com parênquima normal adjacente da glândula salivar. **B,** Vista em grande aumento mostrando células epiteliais, bem como células mioepiteliais dentro de material de matriz condroide.

túbulos irregulares, fitas ou até mesmo em lâminas. Eles são tipicamente dispersos dentro de um fundo semelhante a mesênquima de tecido mixoide frouxo que contém ilhas de condroide e, raramente, focos de osso (Fig. 14-6). Às vezes, as células epiteliais formam ductos bem desenvolvidos revestidos por células cuboidais a colunares com uma camada subjacente de células mioepiteliais pequenas profundamente cromáticas. Em outros casos, pode haver fitas ou lâminas de células mioepiteliais. As ilhas de epitélio escamoso bem diferenciado também podem estar presentes. Na maioria dos casos, não há nenhuma atividade de displasia epitelial ou mitótica evidente. Nenhuma diferença no comportamento biológico foi observada entre os tumores compostos em grande parte de elementos epiteliais e aqueles compostos em grande parte de elementos mesenquimais.

Carcinoma Mucoepidermoide

Os carcinomas mucoepidermoides são compostos de misturas variáveis de células escamosas, células secretoras de muco e células intermédias. Essas neoplasias representam cerca de 15% de todos os tumores de glândulas salivares e, embora ocorram principalmente (60-70%) nas parótidas, representam uma grande fração das neoplasias de glândulas salivares nas outras glândulas, particularmente as glândulas salivares menores. Em geral, o carcinoma mucoepidermoide é a forma mais comum de tumor *maligno* primário das glândulas salivares. É comumente associado a rearranjos cromossômicos envolvendo *MAML2*, um gene que codifica uma proteína de sinalização na via de sinalização Notch.

MORFOLOGIA

Os carcinomas mucoepidermoides podem crescer até 8 cm de diâmetro e, embora sejam aparentemente circunscritos, não têm cápsulas bem definidas e frequentemente são infiltrativos. A superfície de corte é cinza-pálido a branca e frequentemente demonstra cistos pequenos, mucinosos. No exame histológico, esses tumores contêm **cordões, lâminas ou cistos revestidos por células escamosas, mucosas ou intermediárias**. O último é um tipo de célula híbrida com características escamosas e vacúolos preenchidos com muco, que são mais facilmente detectados com colorações de mucina. Citologicamente, as células tumorais podem ter aparência benigna ou altamente anaplástica e ser inequivocamente malignas. Nessa base, os carcinomas mucoepidermoides são subclassificados como de grau baixo, intermediários ou de alto grau.

O curso clínico e o prognóstico dependem do grau histológico. Os tumores de baixo grau podem invadir localmente e reaparecer em cerca de 15% dos casos mas metastatizar apenas raramente, e conferem uma taxa de sobrevida em cinco anos de mais de 90%. Em contrapartida, neoplasias de alto grau e, em menor extensão, tumores de grau intermediário são invasivos e difíceis de ser excisados. Como resultado, eles recidivam em 25-30% dos casos, e cerca de 30% metastatizam para locais distantes. A taxa de sobrevida em cinco anos é de apenas 50%.

RESUMO

Doenças das Glândulas Salivares

- *Sialadenite* (inflamação das glândulas salivares) pode ser causada por traumatismo, infecção (como caxumba) ou uma reação autoimune.
- O *adenoma pleomórfico* é uma neoplasia com crescimento lento composto por uma mistura heterogênea de células epiteliais e mesenquimatosas.
- O *carcinoma mucoepidermoide* é uma neoplasia maligna de agressividade biológica variável que é composto por uma mistura de células escamosas e de células mucosas.

CISTOS E TUMORES ODONTOGÊNICOS

Ao contrário de outros locais do esqueleto, os cistos revestidos de epitélio são comuns nos maxilares. A maioria desses cistos deriva de restos de epitélio odontogênico. Em geral, esses cistos são subclassificados como inflamatórios ou de desenvolvimento. Apenas as mais comuns dessas lesões são consideradas aqui.

O *cisto dentígero* origina-se em torno da coroa de um dente retido e acredita-se que seja resultado de uma degeneração do folículo dental (tecido primordial que faz a superfície do esmalte dos dentes). Na avaliação radiográfica, essas lesões uniloculares mais frequentemente estão associadas aos dentes terceiros molares (sisos) impactados. Elas são revestidas por um epitélio escamoso fino, estratificado, que é tipicamente associado a um infiltrado inflamatório crônico denso dentro do tecido conjuntivo subjacente. A remoção completa é curativa.

Os queratocistos odontogênicos podem ocorrer em qualquer idade, mas são mais frequentes em pessoas entre 10-40 anos de idade, com predominância do sexo masculino, e tipicamente estão localizados dentro da mandíbula posterior. A diferenciação do *queratocisto odontogênico* de outros cistos odontogênicos é importante porque localmente ele é agressivo e tem alta taxa de recorrência. Na avaliação radiográfica, os queratocistos são vistos como radiolucências uniloculares ou multiloculares bem definidas. No exame histológico, o revestimento do cisto consiste em uma fina camada de epitélio escamoso estratificado paraqueratinizado ou ortoqueratinizado com uma camada de células basais proeminentes e uma superfície epitelial luminal ondulada. O tratamento requer a remoção agressiva e completa; as taxas de recorrência de até 60% estão associadas a ressecção inadequada. Múltiplos queratocistos odontogênicos podem ocorrer, particularmente em pacientes com síndrome de carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin).

Ao contrário dos cistos de desenvolvimento que acabamos de descrever, o *cisto periapical* tem etiologia inflamatória.

Essas lesões extremamente comuns ocorrem no ápice do dente, como resultado de longa pulpite, que pode ser causada por cárie avançada ou traumatismo. Necrose do tecido pulpar, que pode atravessar o comprimento da raiz e sair no ápice do dente dentro do osso alveolar circundante, pode levar a um abscesso periapical. Ao longo do tempo, pode haver desenvolvimento de tecido de granulação (com ou sem revestimento epitelial). Eles são muitas vezes designados *granulomas periapicais*. Embora a lesão não apresente inflamação granulomatosa verdadeira, a terminologia antiga, assim como os maus hábitos, é difícil de ser abolida. As lesões periapicais inflamatórias persistem como resultado de bactérias ou de outros agentes ofensivos na área. O tratamento com sucesso, portanto, requer a remoção completa do material agressor seguido por restauração ou extração do dente.

Os *tumores odontogênicos* constituem um grupo complexo de lesões com diversas aparências histológicas e comportamentos clínicos. Alguns são verdadeiras neoplasias, benignas ou malignas, enquanto outros são considerados hamartomatosos. Os tumores odontogênicos são derivados de epitélio odontogênico, ectomesênquima ou ambos. Os dois tumores mais comuns e clinicamente significativos são o ameloblastoma e o odontoma.

Os *ameloblastomas* surgem do epitélio odontogênico e não demonstram diferenciação condroide ou óssea. Essas lesões tipicamente císticas são de crescimento lento e, apesar de serem localmente invasivas, têm curso indolente.

O *odontoma*, o tipo mais comum de tumor odontogênico, surge do epitélio, mas apresenta extensa deposição de esmalte e dentina. Os odontomas são curados por excisão local.

RESUMO

Cistos e Tumores Odontogênicos

- As mandíbulas são um local comum de cistos revestidos por epitélio derivados de restos odontogênicos.
- O *queratocisto odontogênico* é localmente agressivo, com alta taxa de recorrência.
- O *cisto periapical* é uma lesão reativa, inflamatória, associada a cárie ou trauma dental.
- Os *tumores odontogênicos* mais comuns são o *ameloblastoma* e o *odontoma*.

ESÔFAGO

O esôfago desenvolve-se a partir da porção craniana do intestino anterior. É um tubo muscular altamente distensível oco que se estende da epiglote à junção gastroesofágica, localizado logo acima do diafragma. Doenças adquiridas do esôfago variam desde cânceres letais até "azia", com manifestações clínicas que variam de doença crônica e incapacitante até um mero aborrecimento.

DOENÇAS OBSTRUTIVAS E VASCULARES

Obstrução Mecânica

Atresia, fístulas e duplicações podem ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal. Quando envolvem o esôfago, são descobertas logo após o nascimento, geralmente devido a regurgitação durante a alimentação, e devem ser corrigidas imediatamente. A ausência, ou *agenesia*, do esôfago é extremamente rara. A *atresia*, em que um cordão não canalizado fino substitui um segmento do esôfago, é mais comum. A atresia ocorre mais comumente ao nível da bifurcação traqueal ou próximo dela e, geralmente, está associada a uma *fístula* que liga as bolsas esofágicas inferiores ou superiores a um brônquio ou à traqueia. Essa conexão anormal pode resultar em aspiração, sufocação, pneumonia ou desequilíbrio hidroeletrolítico grave.

A passagem dos alimentos pode ser impedida por *estenose* esofágica. O estreitamento é geralmente causado por espessamento fibroso da submucosa, atrofia da muscular própria e dano epitelial secundário. A *estenose mais frequentemente é causada por inflamação e formação de cicatrizes, que pode ser causada por refluxo gastroesofágico crônico, irradiação ou lesão cáustica.* A disfagia associada a estenose geralmente é progressiva; a dificuldade para comer sólidos normalmente ocorre muito antes que os problemas com os líquidos.

Obstrução Funcional

A distribuição eficiente de alimentos e líquidos para o estômago requer uma onda coordenada de contrações peristálticas. A dismotilidade esofágica interfere nesse processo e pode assumir diversas formas, sendo que todas são caracterizadas por contração descoordenada ou espasmo do *muscularis.* Pelo fato de aumentar o estresse da parede do esôfago, o espasmo também pode causar formação de pequeno divertículo.

O aumento do *esfíncter esofágico inferior* (EEI) pode resultar de comprometimento do relaxamento do músculo liso com consequente obstrução funcional do esôfago. *A acalasia é caracterizada pela tríade de relaxamento incompleto do EEI, aumento do tônus do EEI e aperistalse do esôfago*. A acalasia primária é causada por falha de neurônios inibitórios do esôfago distal e é, por definição, idiopática. As alterações degenerativas na inervação neural, tanto intrínsecas ao esôfago como dentro do nervo vago extraesofágico ou do núcleo motor dorsal do vago, também podem ocorrer. Acalasia secundária pode surgir na doença de Chagas, em que a infecção por *Trypanosoma cruzi* causa a destruição do plexo mioentérico, falha de relaxamento do EEI e dilatação do esôfago. Plexos mioentéricos duodenais, colônicos e uretéricos também podem ser acometidos na doença de Chagas. Doença semelhante à acalasia pode ser causada por neuropatia autonômica diabética; doenças infiltrativas, como doença maligna, amiloidose ou sarcoidose, e lesões do núcleo motor dorsal, podem ser produzidas por pólio ou ablação cirúrgica.

Ectopia

Os tecidos ectópicos (*restos de desenvolvimento*) são comuns no trato gastrointestinal. O local mais frequente de *mucosa gástrica ectópica* é o terço superior do esôfago, onde é chamado de heterotopia gástrica (*inlet patch*). Embora a presença desse tecido seja assintomática, o ácido liberado pela mucosa

gástrica no interior do esôfago pode resultar em disfagia, esofagite, esôfago de Barrett ou, raramente, adenocarcinoma. *Heterotopia gástrica*, pequenas placas de mucosa gástrica ectópica no intestino delgado ou cólon, pode manifestar-se com perda de sangue oculto secundária a úlcera péptica da mucosa adjacente.

Varizes Esofágicas

Em vez de retornar diretamente para o coração, o sangue venoso a partir do trato gastrointestinal é distribuído para o fígado através da veia porta antes de atingir a veia cava inferior. Esse padrão circulatório é responsável pelo *efeito de primeira passagem*, em que os fármacos e outros materiais absorvidos no intestino são processados pelo fígado antes de entrar na circulação sistêmica. As doenças que impedem esse fluxo causam hipertensão portal, o que pode levar ao desenvolvimento de varizes esofágicas, causa importante de hemorragia esofágica.

PATOGENIA

Um dos poucos locais onde as circulações venosas esplâncnicas e sistêmicas podem comunicar-se é o esôfago. Assim, a hipertensão portal induz o desenvolvimento de canais colaterais que possibilitam que o sangue portal desvie para o sistema caval. No entanto, essas veias colaterais dilatam os plexos venosos subepitelial e submucoso no interior do esôfago distal. Esses vasos, chamados de **varizes**, desenvolvem-se em 90% dos pacientes cirróticos, mais comumente em associação com doença hepática alcoólica. Em todo o mundo, a esquistossomose hepática é a segunda causa mais comum de varizes. Uma análise mais detalhada da hipertensão portal é dada no Capítulo 15.

MORFOLOGIA

As varizes podem ser detectadas por angiografia (Fig. 14-7, A) e aparecem como veias dilatadas tortuosas que repousam principalmente dentro da submucosa do esôfago distal e estômago proximal. As varizes podem não ser evidentes na inspeção macroscópica das amostras cirúrgicas ou *post-mortem* porque elas entram em colapso na ausência de fluxo sanguíneo (Fig. 14-7, B). A mucosa sobrejacente pode estar íntegra (Fig. 14-7, C), mas é ulcerada e necrótica se tiver ocorrido ruptura.

Características Clínicas

As varizes frequentemente são assintomáticas, mas a sua ruptura pode levar a hematêmese maciça e morte. Portanto, a ruptura de varizes constitui uma emergência médica. Apesar da intervenção, até metade dos pacientes morre a partir do primeiro episódio de sangramento, quer como consequência direta da hemorragia ou devido a coma hepático desencadeado pela carga de proteína que resulta de sangramento intraluminal e choque hipovolêmico. Entre aqueles que sobrevivem, episódios adicionais de hemorragia, cada um potencialmente fatal, ocorrem em mais de 50% dos casos. Como resultado, mais da metade das mortes associadas a cirrose avançada resultam da ruptura de varizes.

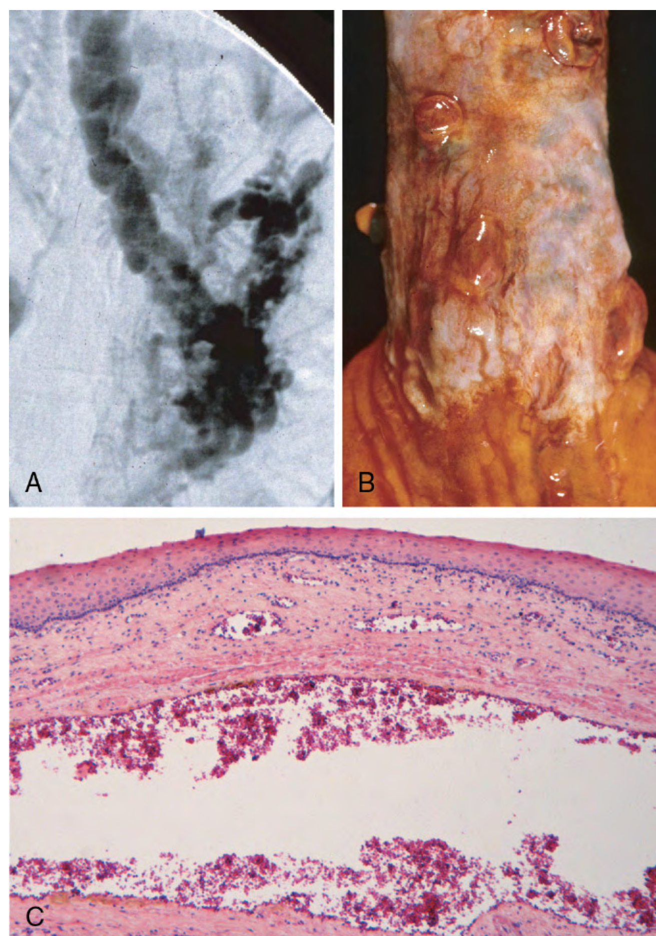


Figura 14-7 Varizes esofágicas. **A**, Angiograma mostrando várias varizes esofágicas tortuosas. Embora a angiografia seja impressionante, a endoscopia é mais comumente usada para identificar varizes. **B,** Varizes colapsadas estão presentes nesse modelo *post-mortem* correspondente ao angiograma em **A**. As áreas polipoides são os locais de hemorragia varicosa que foram ligados com bandas. **C**, Varizes dilatadas sob mucosa escamosa íntegra.

ESOFAGITE

Lacerações

As lacerações esofágicas mais comuns são as *lacerações de Mallory-Weiss*, que são frequentemente associadas a náuseas ou vômitos severos, como pode ocorrer com intoxicação alcoólica aguda. Normalmente, um relaxamento reflexo da musculatura gastroesofágica precede a onda contrátil antiperistáltica associada aos vômitos. Esse relaxamento é considerado falho durante vômitos prolongados, com o resultado de que o conteúdo gástrico de refluxo sobrecarrega a entrada gástrica e faz com que a parede esofágica distenda-se e rasgue. Os pacientes frequentemente apresentam hematêmese.

As lacerações aproximadamente lineares da *síndrome de Mallory-Weiss* são orientadas longitudinalmente, variam em comprimento desde milímetros até vários centímetros e, geralmente, atravessam a junção gastroesofágica. Essas lacerações são superficiais e geralmente não necessitam de intervenção cirúrgica; a cicatrização tende a ser rápida e completa. Por

outro lado, a *síndrome de Boerhaave*, caracterizada por lacerações esofágicas transmurais e mediastinite, ocorre raramente e é um evento catastrófico. Os fatores que dão origem a essa síndrome são semelhantes àquelas para lacerações de Mallory-Weiss, mas mais graves.

Esofagite Química e Infecciosa

A mucosa escamosa estratificada do esôfago pode ser lesionada por uma variedade de substâncias irritantes, como álcool, ácidos ou álcoois corrosivos, líquidos excessivamente quentes e tabagismo. Comprimidos medicinais podem alojar-se e se dissolver no esôfago, em vez de passarem para o estômago íntegros, resultando em uma condição denominada *esofagite induzida por pílula*. A esofagite causada por lesão química geralmente provoca apenas dor autolimitada, particularmente *odinofagia* (dor com a deglutição). Hemorragia, estenose ou perfuração podem ocorrer em casos graves. A lesão esofágica iatrogênica pode ser causada por *quimioterapia* citotóxica, *radioterapia* ou *doença do enxerto versus hospedeiro*. As alterações morfológicas são inespecíficas, com ulceração e acúmulo de neutrófilos. A irradiação provoca o espessamento dos vasos sanguíneos adicionando algum elemento de lesão isquêmica.

A esofagite infecciosa pode ocorrer em pessoas saudáveis em outros aspectos, mas é mais frequente entre aqueles que estão debilitados ou imunossuprimidos. Nesses pacientes, a infecção do esôfago por *vírus do herpes simples*, *citomegalovírus* (CMV) ou *organismos fúngicos* é comum. Entre os fungos, a *Candida* é o patógeno mais comum, embora *mucormicose* e *aspergilose* também possam ocorrer. O esôfago também pode estar envolvido nas doenças de pele descamativas, como *penfigoide bolhoso* e *epidermólise bolhosa* e, raramente, *doença de Crohn*.

A infecção por fungos ou bactérias pode ser primária ou complicar uma úlcera preexistente. Bactérias orais não patogênicas são frequentemente encontradas em leitos de úlcera, enquanto os organismos patogênicos, que são responsáveis por cerca de 10% dos casos de esofagite infecciosa, podem invadir a lâmina própria e causar necrose da mucosa sobrejacente. A candidíase, na sua forma mais avançada, é caracterizada por pseudomembranas aderentes, branco-acinzentadas, compostas de hifas de fungos densamente emaranhadas e células inflamatórias que cobrem a mucosa esofágica.

O aspecto endoscópico geralmente fornece uma pista para a identidade do agente infeccioso na esofagite viral. Os herpesvírus normalmente causam úlceras em saca-bocado (Fig. 14-8, A), e a análise histopatológica demonstra inclusões virais nucleares dentro de uma linha de células epiteliais em degeneração na borda da úlcera (Fig. 14-8, B). Em contraste, o CMV provoca ulcerações mais rasas e inclusões nucleares e citoplasmáticas típicas dentro do endotélio capilar e das células do estroma (Fig. 14-8, C). A coloração imuno-histoquímica para antígenos virais pode ser utilizada como ferramenta auxiliar de diagnóstico.

Esofagite de Refluxo

O epitélio escamoso estratificado do esôfago é resistente à abrasão de alimentos, mas sensível ao ácido. As glândulas submucosas do esôfago proximal e distal contribuem para a proteção da mucosa pela secreção de mucina e bicarbonato. O tônus constante da EEI impede o refluxo do conteúdo gástrico ácido, que está sob pressão positiva. O refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago inferior é a causa mais frequente de esofagite, e o diagnóstico gastrointestinal ambulatorial mais comum nos Estados Unidos. A condição clínica associada é denominada *doença do refluxo gastroesofágico* (DRGE).

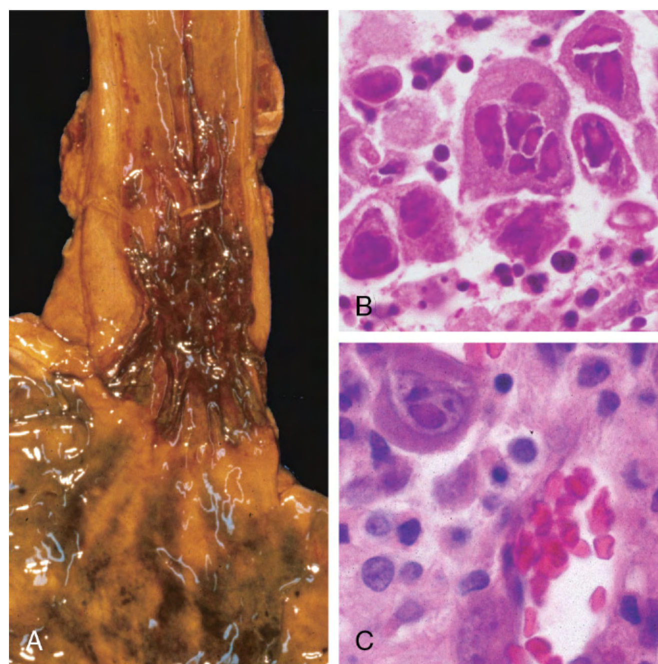


Figura 14-8 Esofagite viral. **A**, Amostra *post-mortem* com múltiplas úlceras herpéticas no esôfago distal. **B,** Células escamosas multinucleadas contendo inclusões de herpesvírus nucleares. **C**, Células endoteliais infectadas com citomegalovírus com inclusões nucleares e citoplasmáticas.

PATOGENIA

O refluxo do suco gástrico é central para o desenvolvimento de lesão da mucosa na DRGE. Em casos graves, o refluxo biliar do duodeno pode agravar a lesão. Condições que diminuem o tônus de EEI ou aumentam a pressão abdominal contribuem para DRGE e incluem o uso de álcool e tabaco, obesidade, depressores do sistema nervoso central, gravidez, hérnia hiatal (discutida adiante), esvaziamento gástrico retardado e aumento do volume gástrico. Em muitos casos, não se identifica nenhuma causa definitiva.

MORFOLOGIA

Hiperemia simples, evidente para o endoscopista como vermelhidão, pode ser a única alteração. Na DRGE leve a histologia da mucosa é frequentemente normal. Com doença mais significativa, os **eosinófilos** são recrutados para o epitélio escamoso da mucosa seguidos dos neutrófilos, que geralmente estão associados a lesão mais grave (Fig. 14-9, A). A **hiperplasia de zona basal**, que excede 20% da espessura epitelial total e o alongamento das papilas da lâmina própria, de tal forma que elas se estendem até o terço superior do epitélio, também pode estar presente.

Características Clínicas

A DRGE é mais comum em adultos com mais de 40 anos de idade, mas também ocorre em lactentes e crianças. Os sintomas mais frequentemente relatados são pirose, disfagia e, menos frequentemente, regurgitação visível de conteúdo gástrico de

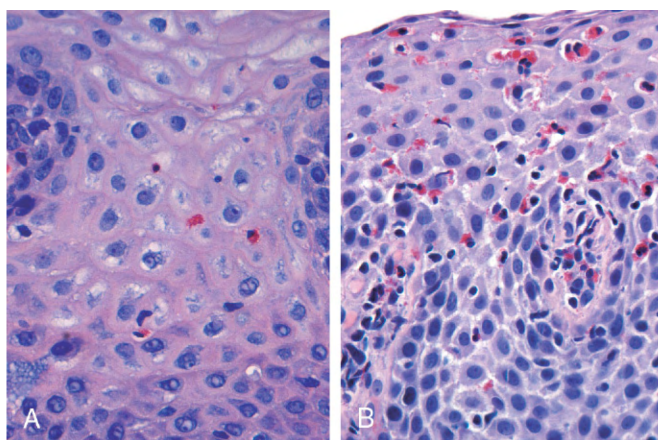


Figura 14-9 Esofagite. **A**, Esofagite de refluxo com eosinófilos intraepiteliais dispersos. **B**, Esofagite eosinofílica com inúmeros eosinófilos intraepiteliais.

paladar amargo. Raramente a DRGE crônica é pontuada por ataques de dor intensa no peito, que pode ser confundida com doença cardíaca. O tratamento com inibidores da bomba de prótons reduz a acidez gástrica e, tipicamente, proporciona alívio sintomático. Embora a gravidade dos sintomas não esteja intimamente relacionada com o grau de dano histológico, este último tende a aumentar com a duração da doença. Complicações da esofagite de refluxo incluem ulceração do esôfago, hematêmese, melena, desenvolvimento de estreitamento e esôfago de Barrett.

A *hérnia de hiato* é caracterizada pela separação da crura diafragmática e protrusão do estômago para o tórax através da abertura resultante. Hérnias de hiato congênitas são reconhecidas em lactentes e crianças, mas muitas são adquiridas mais tarde na vida. Hérnia de hiato é assintomática em mais de 90% dos casos adultos. Assim, os sintomas, que são semelhantes à DRGE, estão frequentemente associados a outras causas de incompetência EEI.

Esofagite Eosinofílica

A incidência de esofagite eosinofílica está aumentando acentuadamente. Os sintomas incluem impactação alimentar e disfagia em adultos, e intolerância alimentar ou sintomas semelhantes à DRGE em crianças. A característica histológica cardinal é a infiltração epitelial por grande número de eosinófilos, em particular superficialmente (Fig. 14-9, B) e em locais distantes da junção gastroesofágica. Sua abundância pode ajudar a diferenciar a esofagite eosinofílica de DRGE, doença de Crohn e outras causas de esofagite. Determinadas características clínicas, particularmente a falha de tratamento com inibidor da bomba de prótons de alta dose e a ausência de refluxo ácido, também são típicas. A maioria das pessoas com esofagite eosinofílica é atópica, e muitas têm dermatite atópica, rinite alérgica, asma ou eosinofilia periférica modesta. Os tratamentos incluem restrições dietéticas para evitar a exposição aos alérgenos alimentares, como leite de vaca e produtos de soja, e corticosteroides tópicos ou sistêmicos.

Esôfago de Barrett

O *esôfago de Barrett* é uma complicação de DRGE crônica caracterizada por *metaplasia intestinal dentro da mucosa escamosa esofágica*. A incidência de esôfago de Barrett está crescendo: estima-se que ocorra em até 10% das pessoas com DRGE sintomática. Os homens brancos são acometidos com mais frequência e, normalmente, apresentam-se entre 40-60 anos de idade. A maior preocupação no esôfago de Barrett é que *ele confere risco aumentado de adenocarcinoma de esôfago*. Estudos moleculares sugerem que o epitélio de Barrett pode ser mais semelhante ao adenocarcinoma do que ao epitélio esofágico normal, compatível com a visão de que o esôfago de Barrett é uma condição pré-maligna. Acordo com isso, a *displasia* epitelial, considerada uma lesão pré-invasiva, desenvolve-se em 0,2-1,0% das pessoas com esôfago de Barrett a cada ano; sua incidência aumenta com a duração dos sintomas e o aumento da idade do paciente. Embora a grande maioria dos adenocarcinomas esofágicos esteja associada a esôfago de Barrett, deve-se notar que a maioria das pessoas com esôfago de Barrett não desenvolve câncer de esôfago.

MORFOLOGIA

O esôfago de Barrett é reconhecido por via endoscópica como línguas ou placas de mucosa vermelha aveludada que se estendem para cima a partir da junção gastroesofágica. Essa mucosa metaplásica alterna com mucosa lisa residual, escamosa, pálida (esofágica) proximalmente e faz interface com mucosa colunar marrom-claro (gástrica) distalmente (Fig. 14-10, A e B). Endoscópios de alta resolução têm aumentado a sensibilidade da detecção do esôfago de Barrett.

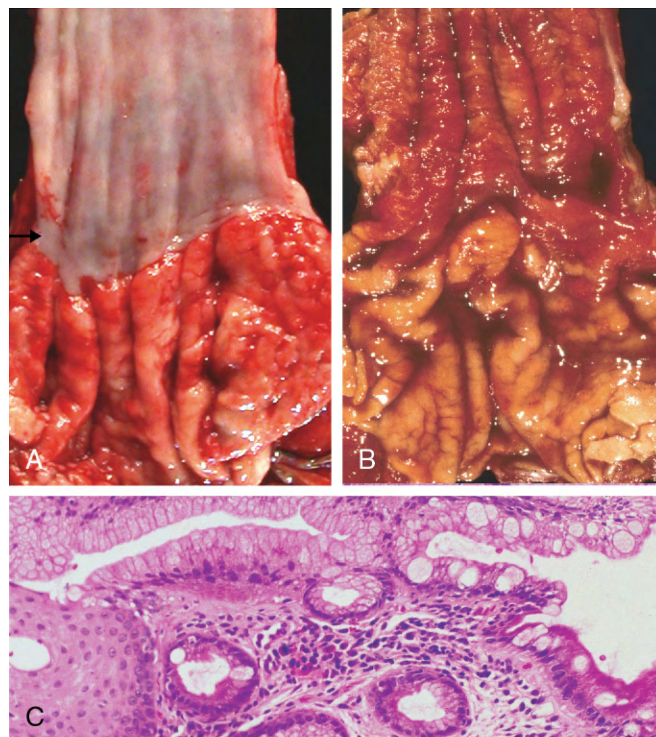


Figura 14-10 Esôfago de Barrett. **A,** Junção gastroesofágica normal. **B**, Esôfago de Barrett. Observe as pequenas ilhas de mucosa escamosa mais pálida dentro da mucosa de Barrett. **C**, Aparência histológica da junção gastroesofágica no esôfago de Barrett. Note a transição entre mucosa escamosa do esôfago (*esquerda*) e mucosa metaplásica, que contém células caliciformes (*direita*).

A maioria dos autores exige tanto evidências endoscópicas de anormalidade da mucosa acima da junção gastroesofágica como metaplasia gástrica ou intestinal histologicamente documentada para diagnóstico de esôfago de Barrett. **Células caliciformes**, que têm vacúolos de muco distintos que coram em azul-pálido por H&E e partilham a forma de um cálice de vinho com o restante do citoplasma, definem metaplasia intestinal e são uma característica do esôfago de Barrett (Fig. 14-10, C). A displasia é classificada como de baixo ou alto grau, com base em critérios morfológicos. O carcinoma intramucosa é caracterizado pela invasão de células epiteliais neoplásicas na lâmina própria.

Características Clínicas

O diagnóstico do esôfago de Barrett requer endoscopia e biópsia, geralmente motivadas por sintomas de DRGE. O melhor curso de gestão é uma questão de debate. Embora muitos pesquisadores concordem que a endoscopia periódica com biópsia, para detecção de displasia, é razoável, as incertezas sobre a frequência com que a displasia ocorre e se ela pode regredir espontaneamente complicam a tomada de decisão clínica. Em contrapartida, o carcinoma intramucosa requer intervenção terapêutica. As opções de tratamento incluem a ressecção cirúrgica (*esofagectomia*) e as modalidades mais recentes, como terapia fotodinâmica, ablação por *laser* e mucosectomia endoscópica. A displasia multifocal de alto grau, que carrega um risco significativo de progressão para carcinoma intramucosa ou invasivo, pode ser tratada de maneira semelhante ao carcinoma intramucosa.

TUMORES DO ESÔFAGO

Duas variantes morfológicas são responsáveis pela maioria dos cânceres de esôfago: adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas. Em todo o mundo, o carcinoma de células escamosas é mais comum, mas nos Estados Unidos e outros países ocidentais o adenocarcinoma está em ascensão. Outros tumores raros ocorrem, mas não são discutidos aqui.

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma de esôfago geralmente surge em um fundo de esôfago de Barrett e DRGE de longa data. O risco de adenocarcinoma é maior em pacientes com displasia documentada e ainda maior pelo uso de tabaco, obesidade e radioterapia anterior. Por outro lado, o risco reduzido de adenocarcinoma está associado a dietas ricas em frutas e vegetais frescos.

O adenocarcinoma de esôfago ocorre mais frequentemente em brancos e mostra um viés de gênero forte, sendo sete vezes mais comum em homens que em mulheres. No entanto, a incidência varia por um fator de 60 em todo o mundo, com taxas de pico em países ocidentais desenvolvidos, como Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Austrália e Holanda, e mais baixas na Coreia, Tailândia, Japão e Equador. Nos países onde o adenocarcinoma do esôfago é mais comum, a incidência tem aumentado significativamente desde 1970, mais rapidamente do que para quase qualquer outro câncer. Consequentemente, o adenocarcinoma esofágico, que representou menos de 5% dos cânceres esofágicos antes de 1970, agora é responsável por metade de todos os cânceres de esôfago nos Estados Unidos.

PATOGENIA

Os estudos moleculares sugerem que a progressão do esôfago de Barrett para adenocarcinoma ocorre ao longo de um período prolongado através da aquisição gradual de alterações genéticas e epigenéticas. Esse modelo é sustentado pela observação de que os clones epiteliais identificados na metaplasia de Barrett não displásica persistem e acumulam mutações durante a progressão para displasia e carcinoma invasivo. As anormalidades cromossômicas e a mutação de *TP53* estão frequentemente presentes nos estágios iniciais do adenocarcinoma de esôfago. Alterações genéticas adicionais e inflamação também são consideradas contribuintes de progressão neoplásica.

MORFOLOGIA

O adenocarcinoma de esôfago geralmente ocorre no terço distal do esôfago e pode invadir a cárdia gástrica adjacente (Fig. 14-11, *A*). Embora lesões precoces possam aparecer como placas planas ou elevadas na mucosa íntegra em outros aspectos, os tumores podem formar grandes massas exofíticas, infiltrar difusamente ou ulcerar e invadir profundamente. No exame microscópico, o esôfago de Barrett frequentemente está presente adjacente ao tumor. Os tumores tipicamente produzem mucina e formam glândulas (Fig. 14-11, B).

Características Clínicas

Embora os adenocarcinomas de esôfago sejam ocasionalmente descobertos durante avaliação da DRGE ou vigilância de esôfago de Barrett, eles manifestam-se mais comumente com dor

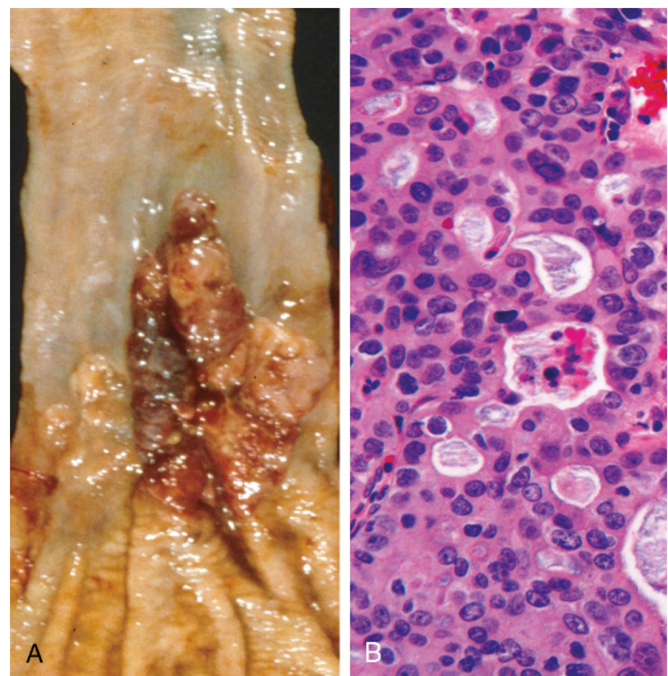


Figura 14-11 Adenocarcinoma esofágico. **A,** O adenocarcinoma geralmente ocorre distalmente e, como no presente caso, frequentemente envolve a cárdia gástrica. **B**, Adenocarcinoma esofágico que cresce como glândulas agrupadas intimamente.

ou dificuldade para engolir, perda de peso progressiva, dor torácica ou vômitos. Quando os sinais e sintomas aparecem, o tumor geralmente já se espalhou para os vasos linfáticos submucosos. Como resultado da fase avançada ao diagnóstico, a taxa de sobrevida global em cinco anos é inferior a 25%. Em contrapartida, a sobrevida em cinco anos aproxima-se de 80% nos poucos pacientes com adenocarcinoma restritos à mucosa ou submucosa.

Carcinoma de Células Escamosas

Nos Estados Unidos, o carcinoma de células escamosas de esôfago tipicamente ocorre em adultos com mais de 45 anos de idade e acomete os homens quatro vezes mais frequentemente que as mulheres. Os fatores de risco incluem o álcool e o uso de tabaco, pobreza, lesão esofágica cáustica, acalasia, síndrome de Plummer-Vinson, consumo frequente de bebidas muito quentes e radioterapia anterior para o mediastino. É quase seis vezes mais comum em afro-americanos do que em brancos — uma disparidade de risco impressionante que não pode ser explicada por diferenças nas taxas de uso de álcool e tabaco. A incidência de carcinoma de células escamosas de esôfago pode variar em mais de 100 vezes entre e dentro dos países, sendo mais comum em áreas rurais e subdesenvolvidas. Os países com maior incidência são o Irã, a região central da China, Hong Kong, Argentina, Brasil e África do Sul.

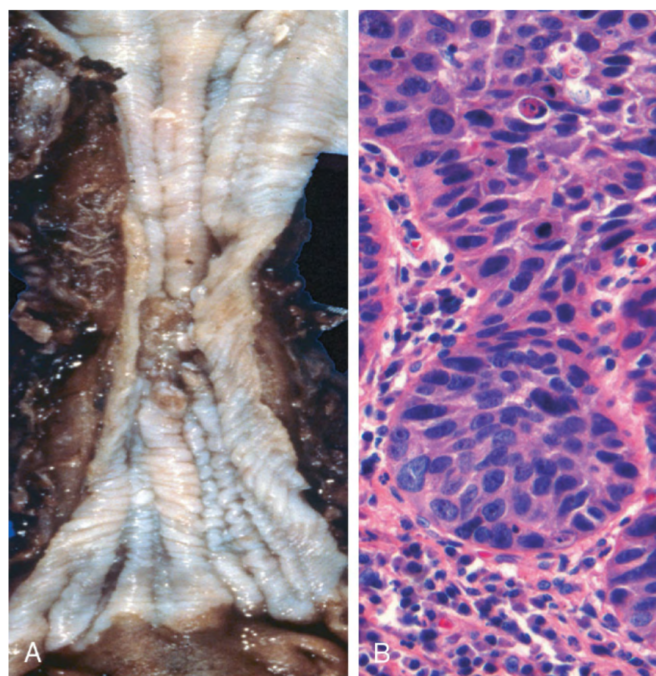


Figura 14-12 Carcinoma de células escamosas do esôfago. **A,** O carcinoma de células escamosas mais frequentemente é encontrado no esôfago médio, onde comumente provoca estenoses. **B,** Carcinoma de células escamosas composto de ninhos de células malignas que recapitulam parcialmente a organização estratificada do epitélio escamoso.

PATOGENIA

A maioria dos carcinomas de células escamosas esofágicos na Europa e nos Estados Unidos é pelo menos parcialmente atribuível ao uso de álcool e tabaco, cujos efeitos sinergizam para aumentar o risco. No entanto, o carcinoma de células escamosas do esôfago também é comum em algumas regiões onde o uso de álcool e tabaco é incomum. Assim, deficiências nutricionais, bem como hidrocarbonetos policíclicos, nitrosaminas e outros compostos mutagênicos, como os encontrados em alimentos contaminados por fungos, têm sido considerados possíveis fatores de risco. A infecção por HPV também tem sido implicada no carcinoma de células escamosas esofágico de alto risco, mas não em regiões de baixo risco. A patogenia molecular do carcinoma de células escamosas de esôfago permanece incompletamente definida.

MORFOLOGIA

Em contraste com a localização distal da maioria dos adenocarcinomas, metade dos carcinomas de células escamosas ocorre no terço médio do esôfago (Fig. 14-12, A). O carcinoma de células escamosas começa como uma lesão *in situ* na forma de **displasia escamosa**. As lesões iniciais aparecem como espessamentos semelhantes a placas pequenas, branco-acinzentadas. Durante meses a anos, elas crescem em massas tumorais que podem ser polipoides e projetam-se para dentro da luz, obstruindo-a. Outros tumores são lesões ulceradas ou difusamente infiltradas que se espalham pela parede do esôfago, onde causam espessamento, rigidez e estreitamento luminal. Esses cânceres podem invadir estruturas adjacentes, incluindo a árvore respiratória, causando pneumonia; a aorta, provocando sangria catastrófica; ou o mediastino e pericárdio.

A maioria dos carcinomas espinocelulares é moderadamente a bem diferenciados (Fig. 14-12, B). As variantes histológicas menos comuns incluem carcinoma espinocelular verrucoso, carcinoma de células fusiformes e carcinoma de células escamosas basaloide. Independentemente do tipo histológico, os tumores sintomáticos geralmente são muito grandes no momento do diagnóstico e já invadiram a parede do esôfago. A rede linfática submucosa rica promove disseminação circunferential e longitudinal, e nódulos tumorais intramurais podem estar presentes vários centímetros de distância da massa principal. Os locais de metástases linfonodais variam de acordo com a localização do tumor: cânceres no terço superior do esôfago favorecem linfonodos cervicais; aqueles no terço médio favorecem linfonodos do mediastino, paratraqueais e traqueobrônquicos; aqueles no terço inferior disseminam para os gástricos e celíacos.

Características Clínicas

As manifestações clínicas do carcinoma de células escamosas do esôfago começa de maneira insidiosa e inclui disfagia, odinofagia (dor à deglutição) e obstrução. Tal como acontece com outras formas de obstrução esofágica, os pacientes podem involuntariamente adaptar-se à obstrução progressivamente crescente, alterando a sua dieta de alimentos sólidos para alimentos líquidos. A perda de peso extrema e a debilitação resultam tanto da nutrição deficiente como dos efeitos do tumor em si. Hemorragia e sepse podem acompanhar a ulceração do tumor. Ocasionalmente, os primeiros sintomas são causados por aspiração de alimentos através de uma fístula traqueoesofágica.

O uso aumentado de triagem endoscópica levou à detecção precoce do carcinoma de células escamosas do esôfago. O momento de ocorrência é crucial porque as taxas de sobrevida em

cinco anos são de 75% para pacientes com carcinoma de esôfago superficial, mas muito menores para os pacientes com tumores mais avançados. Metástases linfonodais, que são comuns, estão associadas a mau prognóstico. A taxa de sobrevida global em cinco anos continua a ser de 9%.

RESUMO

Doenças do Esôfago

- *Obstrução esofágica* pode ocorrer como resultado de anomalias mecânicas ou funcionais. Causas mecânicas incluem defeitos no desenvolvimento, estenoses fibróticas e tumores.
- A *acalasia*, caracterizada por relaxamento incompleto do EEI, aumento do tônus do EEI e aperistalse do esôfago, é uma forma comum de *obstrução esofágica funcional.*
- A *esofagite* pode resultar de lesão química ou infecciosa da mucosa. As infecções são mais frequentes em pessoas imunocomprometidas.
- A causa mais comum de esofagite é a *doença de refluxo gastroesofágico* (DRGE), que deve ser diferenciada da *esofagite eosinofílica.*
- O *esôfago de Barrett,* que pode se desenvolver em pacientes com DRGE crônica, está associado a risco aumentado de adenocarcinoma esofágico.
- O *carcinoma de células escamosas do esôfago está associado* ao álcool e ao uso do tabaco, a pobreza, lesão esofágica cáustica, acalasia, tilose e síndrome de Plummer-Vinson.

ESTÔMAGO

Os problemas de estômago são causa frequente de doença clínica, com lesões inflamatórias e neoplásicas sendo particularmente comuns. Nos Estados Unidos, os sintomas relacionados com o ácido gástrico são responsáveis por quase 33% de todos os gastos com cuidados de saúde na doença gastrointestinal. Além disso, apesar de uma diminuição da incidência em determinadas localidades, incluindo os Estados Unidos, o câncer gástrico é a principal causa de morte no mundo.

O estômago é dividido em quatro grandes regiões anatômicas: cárdia, fundo, corpo e antro. A cárdia está revestida principalmente por *células foveolares* secretoras de mucina que formam glândulas superficiais. As glândulas antrais são semelhantes, mas também contêm células endócrinas, como *células G*, que liberam gastrina para estimular a secreção de ácido luminal pelas *células parietais* dentro do fundo gástrico e do corpo. As glândulas bem desenvolvidas do corpo e fundo também contêm *células principais* que produzem e secretam enzimas digestivas como a pepsina.

DOENÇA INFLAMATÓRIA DO ESTÔMAGO

Gastrite Aguda

A gastrite aguda é um processo inflamatório transitório da mucosa que pode ser assintomático ou provocar graus variáveis de dor epigástrica, náuseas e vômitos. Em casos mais graves pode haver erosão da mucosa, ulceração, hemorragia, hematêmese, melena ou, raramente, perda maciça de sangue.

PATOGENIA

A luz gástrica é fortemente ácida, com pH próximo de 1 — mais de um milhão de vezes mais ácida do que o sangue. Esse ambiente hostil contribui para a digestão, mas também tem o potencial de danificar a mucosa. Múltiplos mecanismos evoluíram para proteger a mucosa gástrica (Fig. 14-13). A mucina secretada pelas **células foveolares** da superfície forma uma camada fina de muco que impede que as partículas de alimentos toquem diretamente o epitélio. A camada de muco também promove a formação de uma camada "imperturbável" de líquido sobre o epitélio que protege a mucosa e tem pH neutro como resultado de secreção de íon de bicarbonato por células epiteliais da superfície. Finalmente, o rico suprimento vascular para a mucosa gástrica fornece oxigênio, bicarbonato e nutrientes, enquanto lava o ácido que difundiu de volta em direção à lâmina própria. A gastrite aguda ou crônica pode ocorrer depois da ruptura de qualquer um desses mecanismos de proteção. Por exemplo, síntese reduzida de mucina em idosos é sugerida como um fator que explica a sua maior suscetibilidade à gastrite. Fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) podem interferir na citoproteção normalmente fornecida por prostaglandinas ou reduzir a secreção de bicarbonato, sendo que ambos aumentam a suscetibilidade da mucosa gástrica a lesões. A ingestão de substâncias químicas hostis, principalmente ácidos ou bases, acidentalmente ou como tentativa de suicídio, também resulta em lesão gástrica grave, predominantemente como consequência de danos diretos às células epiteliais e estromais da mucosa. A lesão celular direta também está implicada na gastrite devido ao consumo excessivo de álcool, AINE, radioterapia e quimioterapia.

MORFOLOGIA

No exame histológico, a gastrite aguda leve pode ser difícil de reconhecer, uma vez que a lâmina própria exibe apenas edema moderado e congestão vascular discreta. O **epitélio da superfície está íntegro**, embora possa haver presença de neutrófilos dispersos. Linfócitos da lâmina própria e células plasmáticas não são proeminentes. A presença de neutrófilos acima da membrana basal — especificamente, em contato direto com as células epiteliais — é anormal em todas as partes do trato gastrointestinal e significa **inflamação ativa**. Com danos à mucosa mais graves, a *erosão*, ou perda do epitélio superficial, pode ocorrer, levando à formação de infiltrados neutrofílicos nas mucosas e exsudatos purulentos. Também pode ocorrer hemorragia, que se manifesta como pontos escuros em mucosa hiperêmica em outros aspectos. A presença concomitante de erosão e hemorragia é denominada **gastrite hemorrágica erosiva aguda**.

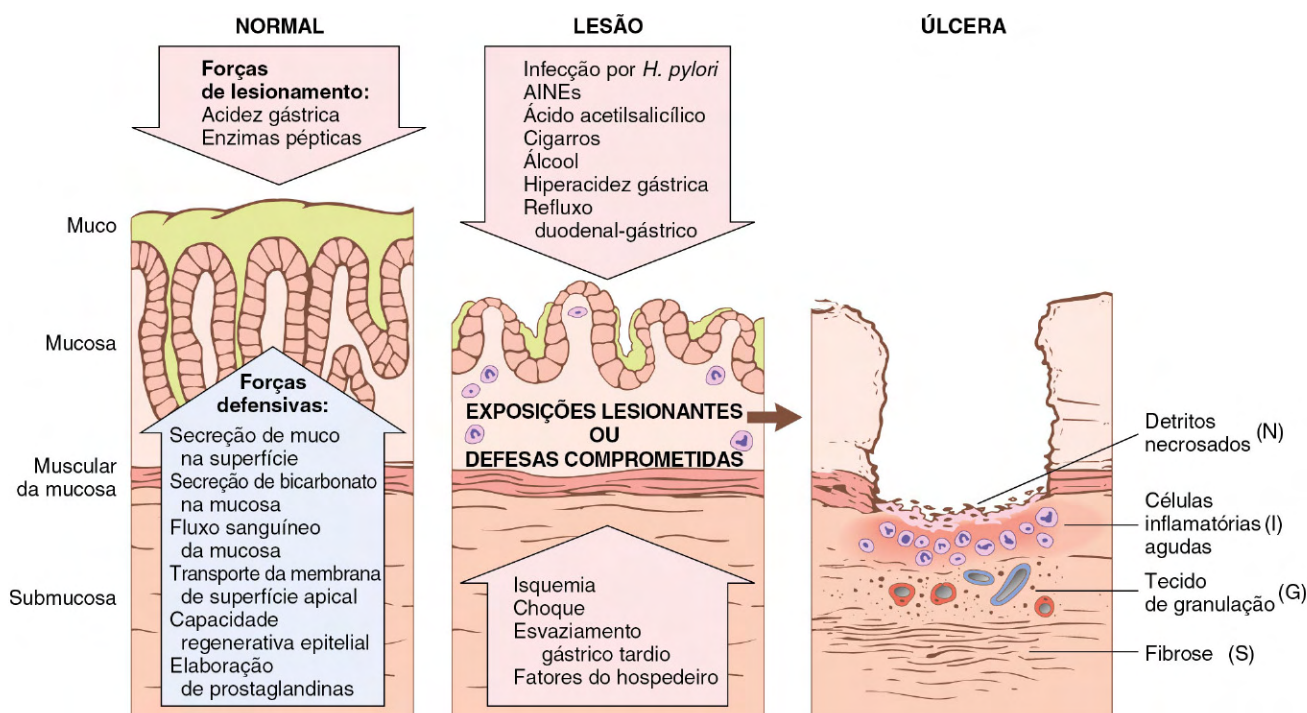


Figura 14-13 Mecanismos de lesão gástrica e proteção. Esse diagrama ilustra a progressão das formas mais brandas de lesão à ulceração que pode ocorrer com gastrite aguda ou crônica. Úlceras incluem camadas de detritos necrosados (N), inflamação (I) e tecido de granulação (G); uma cicatriz fibrosada (S), que se desenvolve ao longo do tempo, está presente apenas em lesões crônicas.

Úlcera Péptica Aguda

A lesão péptica aguda focal é uma complicação bem conhecida da terapia com AINE, bem como o estresse fisiológico grave. Tais lesões incluem:

- *Úlceras de estresse*, que mais comumente acometem pacientes criticamente doentes com choque, sepse ou traumatismo grave
- *Úlceras duodenais*, que ocorrem no duodeno proximal associadas a queimaduras graves ou traumatismos
- *Úlceras de Cushing*, que surgem no estômago, duodeno ou esôfago de pessoas com doença intracraniana, e têm alta incidência de perfuração.

PATOGENIA

A patogenia da ulceração aguda é complexa e incompletamente compreendida. As úlceras induzidas por AINEs são causadas por irritação química direta, bem como inibição da cicloxigenase, o que impede a síntese de prostaglandina. Isso elimina os efeitos protetores de prostaglandinas, que incluem aumento da secreção de bicarbonato e aumento da perfusão vascular. Acredita-se que as lesões associadas a lesão intracraniana sejam causadas por estimulação direta dos núcleos vagais, o que causa hipersecreção de ácido gástrico. A acidose sistêmica, um achado frequente em pacientes críticos, também pode contribuir para a lesão da mucosa através da redução do pH intracelular de células da mucosa. A hipóxia e o fluxo sanguíneo reduzido causados por vasoconstrição esplâncnica induzida por estresse também contribuem para a patogenia da úlcera aguda.

MORFOLOGIA

Lesões descritas como úlceras gástricas agudas variam em profundidade desde erosões superficiais causadas por lesão epitelial superficial até lesões mais profundas que penetram a mucosa. Úlceras agudas são arredondadas e tipicamente com menos de 1 cm de diâmetro. A base da úlcera é frequentemente manchada de marrom a preto por eritrócitos extravasados digeridos por ácidos, em alguns casos associados a inflamação transmural e serosite local. Embora essas lesões possam ocorrer isoladamente, mais frequentemente várias úlceras estão presentes no interior do estômago e duodeno. Úlceras de estresse agudas são bem demarcadas, com mucosa adjacente essencialmente normal, embora possa haver derrame de sangue para a mucosa e submucosa, e alguma reação inflamatória. A cicatrização e o espessamento dos vasos sanguíneos que caracterizam as úlceras pépticas crônicas estão ausentes. A cura com reepitelização completa ocorre dias ou semanas após os fatores prejudiciais serem removidos.

Características Clínicas

Os sintomas de úlceras gástricas incluem náuseas, vômitos e hematêmese em borra de café. Sangramento de erosões gástricas ou úlceras superficiais que podem exigir transfusão desenvolvem-se em 1-4% desses pacientes. Outras complicações, incluindo perfuração, também podem ocorrer. Inibidores da bomba de prótons, ou os menos utilizados antagonistas do receptor de H_2 da histamina, podem atenuar o impacto da úlcera de estresse, mas o determinante mais importante do resultado é a gravidade da doença subjacente.

Gastrite Crônica

Os sinais e sintomas associados à gastrite crônica geralmente são menos graves, mas mais persistentes do que os de gastrite aguda. Náuseas e desconforto abdominal superior podem ocorrer, às vezes com vômitos, mas hematêmese é incomum. *A causa mais comum de gastrite crônica é a infecção com o bacilo Helicobacter pylori*. A *gastrite autoimune*, a causa mais comum de *gastrite atrófica*, representa menos de 10% dos casos de gastrite crónica e é a forma mais comum de gastrite crônica em pacientes sem infecção pelo *H. pylori*. As causas menos comuns incluem danos causados pela radiação e refluxo biliar crônico.

Gastrite por Helicobacter pylori

A descoberta da associação de *H. pylori* com a doença de úlcera péptica revolucionou o entendimento da gastrite crônica. Esses bacilos em forma de espiral ou curvados estão presentes em amostras de biópsia gástrica de quase todos os pacientes com úlceras duodenais e na maioria das pessoas com úlcera gástrica ou gastrite crônica. A infecção aguda por *H. pylori* não produz sintomas suficientes para exigir atenção médica na maioria dos casos; mas a gastrite crônica, em última análise, faz com que a pessoa acometida procure tratamento. Microrganismos de *H. pylori* estão presentes em 90% dos pacientes com gastrite crônica que afeta o antro. Além disso, o aumento da secreção ácida que ocorre na gastrite por *H. pylori* pode resultar em doença de úlcera péptica do estômago ou duodeno; infecção por *H. pylori* também confere risco aumentado de câncer gástrico.

Epidemiologia

Nos Estados Unidos, a infecção por *H. pylori* está associada a pobreza, aglomeração domiciliar, educação limitada, etnia afro-americana ou mexicana, residência em áreas com saneamento precário e nascimento fora dos Estados Unidos. As taxas de colonização excedem 70% em alguns grupos e variam desde menos de 10% a mais de 80% em nível mundial. Em áreas de alta prevalência, a infecção geralmente é adquirida na infância e persiste por décadas. Assim, a incidência de infecção por *H. pylori* correlaciona-se mais estreitamente com saneamento e higiene durante a infância de um indivíduo.

PATOGENIA

A infecção por *H. pylori* na maioria das vezes manifesta-se como **gastrite predominantemente antral com alta produção de ácido, apesar de hipogastrinemia**. O risco de úlcera duodenal é aumentado nesses pacientes e, na maioria dos casos, a gastrite está limitada ao antro.

Organismos de *H. pylori* adaptaram-se ao nicho ecológico fornecido pelo muco gástrico. Embora o *H. pylori* possa invadir a mucosa gástrica, a contribuição da invasão para a patogenia da doença não é conhecida. Quatro características estão ligadas à virulência de *H. pylori*:

- **Flagelos**, que possibilitam que as bactérias sejam móveis no muco viscoso
- **Urease**, que gera amônia a partir de ureia endógena, elevando o pH gástrico local em torno de microrganismos e protegendo do pH ácido do estômago
- **Adesinas**, que aumentam a aderência bacteriana à superfície das células foveolares
- **Toxinas**, como aquelas codificadas pelo gene A associado à citotoxina (*CagA*), que podem estar envolvidas no desenvolvimento de úlcera ou câncer por mecanismos mal definidos

Esses fatores possibilitam ao *H. pylori* criar um desequilíbrio entre as defesas da mucosa gastroduodenal e forças prejudiciais que superam essas defesas. Com o tempo, a gastrite antral crônica por *H. pylori* pode evoluir para **pangastrite**, resultando em **gastrite atrófica multifocal**, secreção ácida reduzida, metaplasia intestinal e aumento do risco de adenocarcinoma gástrico em um subgrupo de pacientes. Os mecanismos subjacentes que contribuem para essa progressão não são claros, mas as interações entre o sistema imune do hospedeiro e da bactéria parecem ser importantes.

MORFOLOGIA

A biópsia gástrica geralmente demonstra *H. pylori* em pessoas infectadas (Fig. 14-14, A). O organismo é concentrado no muco superficial que cobre o epitélio da superfície e do colo das criptas. A reação inflamatória inclui um número

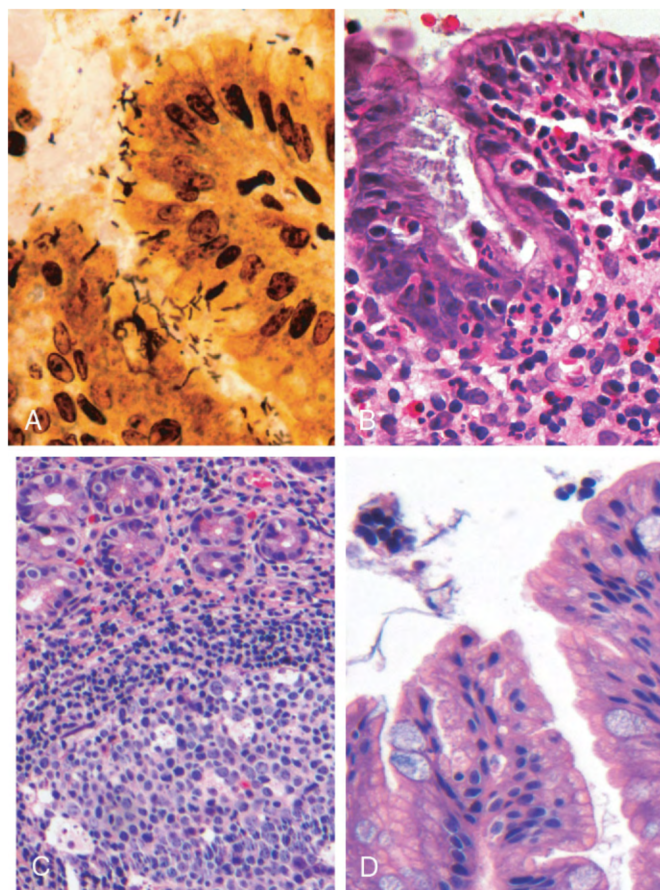


Figura 14-14 Gastrite crônica. **A**, Bacilos de *Helicobacter pylori* em forma de espiral são destacados nessa coloração de prata de Warthin-Starry. Os microrganismos são abundantes no muco da superfície. **B**, Neutrófilos intraepiteliais e na lâmina própria são proeminentes. **C**, Agregados linfoides com centros germinativos e células plasmáticas subepiteliais abundantes na lâmina própria superficial são característicos de gastrite por *H. pylori*. **D**, Metaplasia intestinal, reconhecida como a presença de células caliciformes misturadas com epitélio foveolar gástrico, pode se desenvolver e é um fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico.

variável de neutrófilos na lâmina própria, abrangendo alguns que atravessam a membrana basal para assumir uma localização intraepitelial (Fig. 14-14, B) e se acumulam na luz das criptas gástricas criando abscessos criptas. A lâmina própria superficial inclui grande número de células plasmáticas, muitas vezes em aglomerados ou em lâminas, bem como número aumentado de linfócitos e macrófagos. Quando intensos, os infiltrados inflamatórios podem criar espessamento das pregas da mucosa, simulando lesões infiltrativas. Agregados linfoides, alguns com centros germinais, frequentemente estão presentes (Fig. 14-14, C) e representam uma forma induzida de **tecido linfoide associado à mucosa** (MALT) que tem o potencial de transformar-se em linfoma. **Metaplasia intestinal**, caracterizada pela presença de células caliciformes e células colunares de absorção (Fig. 14-14, D), também pode estar presente e está associada ao risco aumentado de adenocarcinoma gástrico. O *H. pylori* apresenta tropismo para epitélio foveolar gástrico e geralmente não é encontrado em áreas de metaplasia intestinal, mucosa produtora de ácido do corpo gástrico ou epitélio duodenal. Assim, uma biópsia antral é preferida para a avaliação da gastrite por *H. pylori*.

Caracterísiticas Clínicas

Além da identificação histológica do microrganismo, vários testes de diagnóstico têm sido desenvolvidos, incluindo um teste sorológico não invasivo de anticorpos anti-*H. pylori*, detecção de bactérias fecais e teste respiratório da ureia com base na geração de amônia pela urease bacteriana. As amostras de biópsia gástrica também podem ser analisadas pelo teste de urease rápido, cultura bacteriana ou ensaio de reação em cadeia da polimerase (PCR) para DNA bacteriano. Os tratamentos eficazes incluem combinações de antibióticos e inibidores da bomba de prótons. Os pacientes com gastrite por *H. pylori* geralmente melhoram após o tratamento, embora possam ocorrer recidivas após erradicação incompleta ou reinfecção.

Gastrite Autoimune

A *gastrite autoimune* é responsável por menos de 10% dos casos de gastrite crônica. Em contraste com a causada pelo *H. pylori*, a gastrite autoimune tipicamente poupa o antro e induz *hipergastrinemia* (Tabela 14-2). A gastrite autoimune é caracterizada por:

- Anticorpos para as células parietais e fator intrínseco que podem ser detectados no soro e secreções gástricas
- Redução dos níveis séricos de pepsinogênio I
- Hiperplasia das células endócrinas antrais
- Vitamina B_{12} deficiente
- Secreção deficiente de ácido gástrico (*acloridria*)

PATOGENIA

A gastrite autoimune está associada à perda de células parietais, que secretam ácido e fator intrínseco. A produção deficiente de ácido estimula a liberação de gastrina, resultando em hipergastrinemia e hiperplasia de células G produtoras de gastrina antral. A ausência de fator intrínseco desativa a absorção ileal de vitamina B_{12}, levando a deficiência de B_{12} e anemia megaloblástica (**anemia perniciosa**); concentração sérica reduzida de pepsinogênio I reflete a perda de células principais. Embora o *H. pylori* possa causar hipocloridria, não está associado com acloridria ou anemia perniciosa porque a lesão à célula parietal e principal não é tão grave como na gastrite autoimune.

MORFOLOGIA

A gastrite autoimune é caracterizada por **danos** difusos **da mucosa oxíntica** (produtora de ácido) dentro do corpo e fundo. Tipicamente, não há lesões ao antro e cárdia ou elas são muito leves. Com **atrofia difusa**, a mucosa oxíntica do corpo e fundo aparece nitidamente adelgaçada e as pregas rugais são perdidas. Pode haver presença de neutrófilos, mas o infiltrado inflamatório é mais comumente composto de linfócitos, macrófagos e células plasmáticas; em contraste com **gastrite por *H. pylori***, a reação inflamatória na maioria das vezes é profunda e centrada sobre as glândulas gástricas. A **perda de células parietais e células principais** pode ser extensa e haver desenvolvimento de **metaplasia intestinal**.

Características Clínicas

Os anticorpos contra células parietais e fator intrínseco estão presentes no início da doença, mas a anemia perniciosa desenvolve-se apenas em uma minoria dos pacientes. A idade média de diagnóstico é 60 anos e há ligeira predominância do sexo feminino. A gastrite autoimune está frequentemente associada a outras doenças autoimunes, mas não está ligada a alelos de leucócitos humanos específicos (HLA).

Tabela 14-2 Características de Gastrite Associada a *Helicobacter pylori* e Autoimune

Característica	Localização	
	Associada a *H. pylori*: antro	Autoimune: corpo
Infiltrado inflamatório	Neutrófilos, plasmócitos subepiteliais	Linfócitos, macrófagos
Produção de ácido	Aumentada a ligeiramente reduzida	Reduzida
Gastrina	Normal a reduzida	Aumentada
Outras lesões	Pólipos hiperplásicos/inflamatórios	Hiperplasia neuroendócrina
Sorologia	Anticorpos para o *H. pylori*	Anticorpos para células parietais (H^+, K^+-ATPase, fator intrínseco)
Sequelas	Úlcera péptica, adenocarcinoma, linfoma	Atrofia, anemia perniciosa, adenocarcinoma, tumor carcinoide
Associações	Baixo estado socioeconômico, pobreza, residência em áreas rurais	Doença autoimune; tireoidite, diabetes melito, doença de Graves

Doença Ulcerosa Péptica

A *doença ulcerosa péptica* (DUP), na maioria das vezes, está associada a infecção por *H. pylori* ou uso de AINEs. Nos Estados Unidos, os AINEs estão se tornando a causa mais comum de úlceras gástricas à medida que as taxas de infecção por *H. pylori* caem e aumenta o uso de baixa dose de ácido acetilsalicílico na população em envelhecimento. A DUP pode ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal exposto a sucos gástricos ácidos, mas é mais comum no antro gástrico e primeira porção do duodeno. A úlcera péptica (UP) também pode ocorrer no esôfago como resultado de GERD ou secreção de ácido pela mucosa gástrica ectópica, e no intestino delgado secundária a heteropia gástrica dentro de um divertículo de Meckel.

Epidemiologia

A UP é comum e causa frequente de consultas médicas em todo o mundo. Isso leva ao tratamento de mais de três milhões de pessoas, 190.000 hospitalizações e 5.000 mortes nos Estados Unidos a cada ano. O risco de desenvolver uma úlcera durante a vida é de aproximadamente 10% para o sexo masculino e 4% para o sexo feminino.

PATOGENIA

A infecção por *H. pylori* e o uso de AINEs são as principais causas subjacentes da doença ulcerosa péptica (DUP). **Os desequilíbrios de defesas das mucosas e as forças prejudiciais que causam gastrite crônica (Fig. 14-13) também são responsáveis pela DUP.** Assim, a DUP geralmente se desenvolve em um fundo de gastrite crônica. Apesar de mais de 70% dos casos de DUP estarem associados a infecção por *H. pylori*, apenas 5-10% das pessoas infectadas por *H. pylori* desenvolvem úlceras. É provável que fatores do hospedeiro, bem como a variação entre as cepas de *H. pylori*, determinem os resultados clínicos.

A hiperacidez gástrica é fundamental para a patogenia da doença ulcerosa péptica. A acidez que impulsiona a DUP pode ser causada por infecção por *H. pylori*, hiperplasia de células parietais, respostas secretórias excessivas ou inibição prejudicada de mecanismos estimuladores, como a liberação de gastrina. Por exemplo, a **síndrome de Zollinger-Ellison**, caracterizada por ulcerações pépticas múltiplas no estômago, duodeno e até mesmo jejuno, é causada pela liberação descontrolada de gastrina por um tumor e a resultante produção maciça de ácido. Cofatores na ulcerogênese péptica incluem o uso crônico de AINEs, como observado; o tabagismo, que prejudica o fluxo sanguíneo da mucosa e a cicatrização; e altas doses de corticosteroides, que suprimem a síntese de prostaglandinas e prejudicam a cicatrização. As úlceras pépticas são mais frequentes em pessoas com cirrose alcoólica, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal crônica e hiperparatireoidismo. Nas duas últimas condições, a hipercalcemia estimula a produção de gastrina e, por conseguinte, aumenta a secreção de ácido. Finalmente, o estresse psicológico pode aumentar a produção de ácido gástrico e exacerbar a DUP.

MORFOLOGIA

As úlceras pépticas são quatro vezes mais comuns no duodeno proximal do que no estômago. As úlceras duodenais geralmente ocorrem a alguns centímetros da valva pilórica e envolvem a parede anterior do duodeno. Úlceras pépticas gástricas são predominantemente localizadas próximas da interface do corpo e antro.

As úlceras pépticas são solitárias em mais de 80% dos pacientes. Lesões de menos de 0,3 cm de diâmetro tendem a ser superficiais, enquanto aquelas com mais de 0,6 cm apresentam probabilidade de ser mais profundas. A úlcera péptica clássica é um defeito **definidamente em saca-bocado, redondo a oval** (Fig. 14-15, A). A base das úlceras pépticas é lisa e limpa como resultado da digestão péptica de exsudato, e ao exame histológico é composta de tecido de granulação ricamente vascularizado (Fig. 14-15, B). O sangramento contínuo dentro da base da úlcera pode causar hemorragia ameaçadora da vida. A **perfuração** é uma complicação que requer intervenção cirúrgica de emergência.

Características Clínicas

As úlceras pépticas são lesões crônicas, recorrentes, que ocorrem mais frequentemente em adultos de meia-idade a idosos, sem condições precipitantes evidentes, diferentes da gastrite crônica. A maioria das úlceras pépticas chega à atenção clínica após as queixas do paciente de *dor em queimação ou dor epigástrica*, embora uma fração significativa manifeste complicações, como

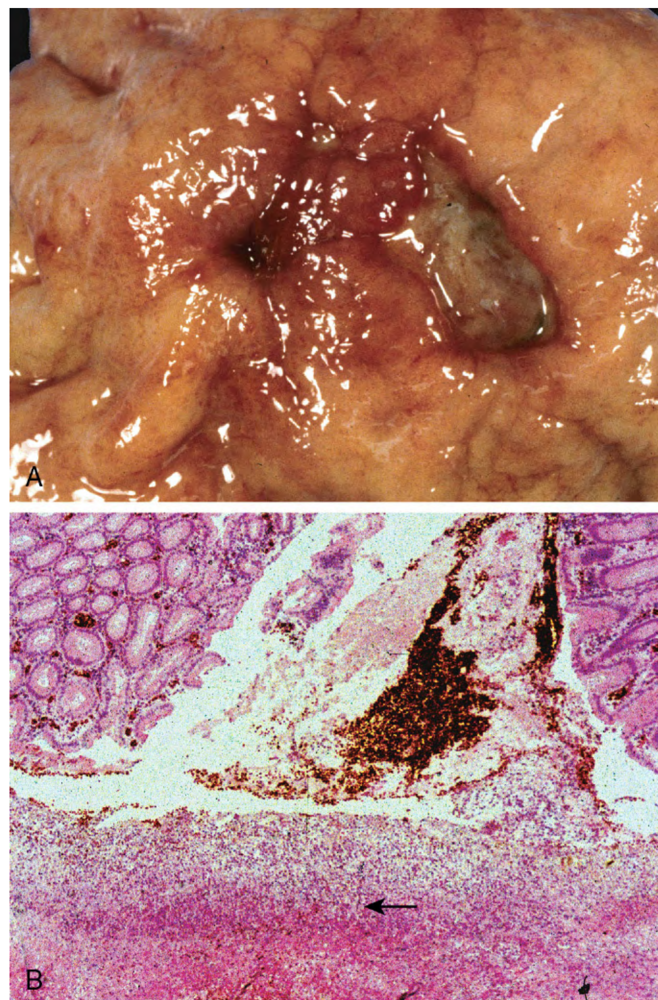


Figura 14-15 Perfuração aguda do estômago em paciente que apresenta ar livre sob o diafragma. **A,** Ulceração da mucosa com bordas limpas. **B**, A base da úlcera necrótica (*seta*) é composta de tecido de granulação.

anemia ferropriva, *franca hemorragia* ou *perfuração*. A dor tende a ocorrer 1-3 horas após as refeições, durante o dia, é pior à noite e aliviada por álcalis ou alimentos. Náuseas, vômitos, distensão abdominal e eructações podem estar presentes. Pode ocorrer cicatrização com ou sem terapia, mas a tendência para desenvolver úlceras mais tarde continua.

Uma variedade de abordagens cirúrgicas anteriormente foi utilizada para tratar a DUP, mas terapias atuais são destinadas à erradicação de *H. pylori* com antibióticos e neutralização do ácido gástrico, geralmente através do uso de inibidores da bomba de prótons. Esses esforços reduziram acentuadamente a necessidade de manejo por cirurgia, que é reservada principalmente para o tratamento de sangramento ou úlceras perfuradas. A DUP causa muito mais morbidade que mortalidade.

RESUMO

Gastrite Aguda e Crônica

- O espectro de *gastrite aguda* varia de doença assintomática a dor epigástrica leve, náuseas e vômitos. Os fatores causadores incluem qualquer agente ou doença que interfere na proteção da mucosa gástrica. A gastrite aguda pode evoluir para *ulceração gástrica aguda*.
- A causa mais comum de gastrite crônica é a *infecção por H. pylori*; a maioria dos casos restantes é causada por *gastrite autoimune*.
- A gastrite por *H. pylori* afeta tipicamente o antro e está associada ao aumento de produção de ácido gástrico. O tecido linfoide associado à mucosa (MALT) induzido pode transformar-se em linfoma.
- A *gastrite autoimune* provoca atrofia das glândulas oxínticas do corpo gástrico, que resulta na produção reduzida de ácido gástrico, hiperplasia das células G antrais, acloridria e deficiência de vitamina B_{12}. Anticorpos anticélulas parietais e antifator intrínseco tipicamente estão presentes.
- *Metaplasia intestinal* desenvolve-se em ambas as formas de gastrite crônica e é um fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico.
- Doença ulcerosa péptica pode ser causada por gastrite crônica por *H. pylori* e hipercloridria resultante ou uso de AINEs. As úlceras podem desenvolver-se no estômago ou duodeno e, geralmente, cicatrizam após a supressão da produção de ácido gástrico e, se presente, a erradicação do *H. pylori*.

DOENÇA NEOPLÁSICA DO ESTÔMAGO

Pólipos Gástricos

Os *pólipos*, nódulos ou massas que se projetam acima do nível da mucosa circundante, são identificados em até 5% das endoscopias do trato gastrointestinal superior. Os pólipos podem se desenvolver como resultado de hiperplasia de células epiteliais e estromais, inflamação, ectopia ou neoplasia. Embora muitos tipos diferentes de pólipos possam ocorrer no estômago, apenas pólipos hiperplásicos e inflamatórios, pólipos de glândulas fúndicas e adenomas são aqui considerados.

Pólipos Inflamatórios e Hiperplásicos

Aproximadamente 75% de todos os pólipos gástricos são *pólipos inflamatórios ou hiperplásicos*. Mais comumente, eles acometem pessoas entre 50-60 anos de idade, geralmente provenientes de um fundo de gastrite crônica que inicia a lesão e a hiperplasia reativa que causa o crescimento do pólipo. Se associados a gastrite por *H. pylori*, os pólipos podem regredir após erradicação da bactéria.

MORFOLOGIA

No estômago, pólipos inflamatórios e hiperplásicos são essencialmente a mesma entidade, com a distinção baseada unicamente no grau de inflamação. Os pólipos frequentemente são múltiplos e caracteristicamente de forma ovoide, menores do que 1 cm de diâmetro, cobertos por uma superfície lisa. Ao exame microscópico, os pólipos têm glândulas foveolares irregulares, cisticamente dilatadas e alongadas. A lâmina própria é tipicamente edematosa, com graus variáveis de inflamação aguda e crônica, e erosões superficiais podem estar presentes.

A frequência com que a **displasia**, uma lesão pré-cancerosa *in situ*, desenvolve-se em pólipos inflamatórios ou hiperplásicos correlaciona-se com o tamanho; há aumento significativo do risco em pólipos maiores que 1,5 cm.

Pólipos de Glândulas Fúndicas

Os *pólipos de glândulas fúndicas* ocorrem esporadicamente e em pessoas com polipose adenomatosa familiar (PAF), mas não têm potencial neoplásico. No entanto, vale a pena mencioná-los aqui porque a sua incidência aumentou acentuadamente como resultado do uso de inibidores da bomba de prótons. Isso resulta provavelmente da secreção aumentada de gastrina, em resposta a acidez reduzida e hiperplasia glandular impulsionada pela gastrina. Os pólipos das glândulas fúndicas podem ser assintomáticos ou associados a náuseas, vômitos ou dor epigástrica. Esses pólipos bem circunscritos ocorrem no corpo gástrico e fundo, frequentemente são múltiplos e compostos por glândulas irregulares, cisticamente dilatadas, revestidas por células parietais planas e principais.

Adenoma Gástrico

Os adenomas gástricos representam até 10% de todos os pólipos gástricos. Sua incidência aumenta com a idade e varia entre as diferentes populações em paralelo com a de adenocarcinoma gástrico. Os pacientes geralmente têm entre 50-60 anos de idade, e os homens são três vezes mais frequentemente acometidos do que as mulheres. Semelhante a outras formas de displasia gástrica, os adenomas quase sempre ocorrem quando de histórico de gastrite crônica com atrofia e metaplasia intestinal. O risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma em adenomas gástricos está relacionado com o tamanho da lesão e é particularmente elevado com lesões maiores do que 2 cm de diâmetro. Em geral, pode haver presença de carcinoma em até 30% dos adenomas gástricos.

MORFOLOGIA

Adenomas gástricos são mais comumente localizados no antro e, tipicamente, são compostos de epitélio colunar do tipo intestinal. Por definição, todos os adenomas gastrointestinais exibem displasia epitelial, que pode ser classificada como de baixo ou alto grau. Ambos os graus podem incluir alargamento, alongamento e hipercromasia de núcleos de células epiteliais, aglomeração epitelial e pseudoestratificação. A displasia de alto grau é caracterizada por atipia citológica mais grave e arquitetura irregular, como brotamento glandular e estruturas de glândula dentro de glândula ou cribriforme.

Adenocarcinoma Gástrico

O adenocarcinoma é a neoplasia maligna mais comum do estômago, compreendendo mais de 90% de todos os cânceres gástricos. Os primeiros sintomas assemelham-se aos da gastrite crônica, incluindo dispepsia, disfagia e náuseas. Como resultado, em regiões de baixa incidência, como os Estados Unidos, o câncer frequentemente encontra-se em estágios avançados, quando as manifestações clínicas, como perda de peso, anorexia, hábitos intestinais alterados, anemia, hemorragia, desencadeiam avaliação de diagnóstico.

Epidemiologia

As taxas de câncer gástrico variam consideravelmente com a geografia. A incidência é até 20 vezes maior no Japão, Chile, Costa Rica e Europa Oriental do que na América do Norte, norte da Europa, África e Sudeste Asiático. Os programas de triagem endoscópica em massa podem ser bem-sucedidos em regiões de alta incidência, como o Japão, onde 35% dos novos casos detectados são de *câncer gástrico precoce*, ou tumores limitados à mucosa e submucosa. Infelizmente, os programas de triagem em massa não são custo-efetivos em regiões onde a incidência é baixa, e menos de 20% dos casos são detectados em fase inicial na América do Norte e norte da Europa.

O câncer gástrico é mais comum em grupos socioeconômicos mais baixos e em pessoas com *atrofia da mucosa multifocal e metaplasia intestinal*. A DUP não confere risco aumentado de câncer gástrico, mas os pacientes que tiveram *gastrectomias parciais* para DUP têm risco ligeiramente maior de desenvolver câncer no coto gástrico residual como resultado de hipocloridria, refluxo biliar e gastrite crônica.

Nos Estados Unidos, *as taxas de câncer gástrico diminuíram em mais de 85% durante o século XX*. Declínios similares foram relatados em muitos outros países ocidentais, refletindo a importância de fatores ambientais e dietéticos. Apesar dessa diminuição na incidência de adenocarcinoma gástrico geral, *o câncer da cárdia gástrica está aumentando*. Essa tendência provavelmente está relacionada com o aumento das taxas de esôfago de Barrett e pode refletir a crescente prevalência da DRGE crônica e obesidade.

PATOGENIA

Os cânceres gástricos são geneticamente heterogêneos, mas determinadas alterações moleculares são comuns. Vamos considerar os primeiros como sendo seguidos pelo papel da inflamação crônica induzida por *H. pylori* e a associação de um subconjunto de cânceres gástricos com infecção por EBV.

- **Mutações**: Embora a maioria dos cânceres gástricos não seja hereditária, mutações identificadas no câncer gástrico familiar forneceram *insights* importantes sobre os mecanismos de carcinogênese em casos esporádicos. As mutações da linha germinativa do *CDHI*, que codifica E-caderina, uma proteína que contribui para a aderência intercelular epitelial, estão associadas a cânceres gástricos familiares, geralmente do tipo difuso. Mutações em *CDHI* estão presentes em cerca de 50% dos tumores gástricos difusos, enquanto a expressão da E-caderina é reduzida drasticamente no restante, muitas vezes por metilação do promotor de *CDHI*. **Assim, a perda da função de E-caderina parece ser um passo importante no desenvolvimento do câncer gástrico difuso**.

  Em contraste com *CDHI*, os pacientes com polipose adenomatosa familiar (PAF) que têm mutações germinativas em **genes de polipose adenomatosa *coli*** (PAC) têm risco aumentado de câncer gástrico do tipo intestinal. O câncer gástrico esporádico do tipo intestinal está associado a diversas anormalidades genéticas, como mutações adquiridas de β-catenina, uma proteína que se liga tanto à E-caderina como à proteína APC, instabilidade de microssatélites e hipermetilação de genes, incluindo *TGFβRII*, *BAX*, *IGFRII* e *p16/INK4a*. Mutações de *TP53* estão presentes na maioria dos cânceres gástricos esporádicos de ambos os tipos histológicos.
- ***H. pylori***: A gastrite crônica, mais comumente causada por infecção por *H. pylori*, promove o desenvolvimento e a progressão de cânceres que podem ser induzidos por diversas alterações genéticas (Capítulo 5). Como é o caso com muitas formas de inflamação crônica, a gastrite crônica induzida por *H. pylori* está associada ao aumento da produção de proteínas proinflamatórias, como interleucina 1β (IL-1β) e fator de necrose tumoral (TNF). Portanto, não é surpreendente que os polimorfismos associados ao aumento da produção dessas citocinas confiram maior risco de câncer gástrico do tipo intestinal associado a gastrite crônica naqueles com infecção coexistente por *H. pylori*.
- **EBV**: Embora o *H. pylori* seja mais comumente associado ao câncer gástrico, cerca de 10% dos adenocarcinomas gástricos estão associados a infecção por vírus Epstein-Barr (EBV). Embora o papel preciso do EBV no desenvolvimento de adenocarcinomas gástricos continue tendo de ser definido, é notável que epissomas do EBV nesses tumores sejam frequentemente clonais, sugerindo que a infecção precedeu a transformação neoplásica. Além disso, mutações de *TP53* são incomuns nos tumores gástricos EBV-positivos, sugerindo que a patogenia molecular desses cânceres é distinta da de outros adenocarcinomas gástricos. Morfologicamente, tumores EBV-positivos tendem a ocorrer no estômago proximal e, mais comumente, têm morfologia difusa com infiltrado linfocítico acentuado.

MORFOLOGIA

Os adenocarcinomas gástricos são classificados de acordo com sua localização no estômago, bem como pela morfologia macroscópica e histológica. A **classificação Lauren**, que separa cânceres gástricos em tipos **intestinal** e **difuso**, correlaciona-se com padrões distintos de alterações moleculares, como discutido anteriormente. Os cânceres do tipo intestinal tendem a ser volumosos (Fig. 14-16, A) e são compostos por estruturas glandulares semelhantes a adenocarcinoma esofágico e do cólon. Os adenocarcinomas do tipo intestinal tipicamente crescem ao longo de frentes coesivas amplas formando uma massa exofítica ou um tumor ulcerado. As células neoplásicas frequentemente contêm vacúolos apicais de mucina, e mucina abundante pode estar presente na luz das glândulas.

Cânceres gástricos difusos exibem um padrão de crescimento infiltrativo (Fig. 14-16, B) e são compostos por células desconexas com vacúolos grandes de mucina que ampliam o citoplasma e empurram o núcleo para a periferia, criando uma morfologia de **célula de anel em sinete** (Fig. 14-16, C). Essas células permeiam a mucosa da parede do estômago individualmente ou em pequenos grupos. Uma massa pode ser difícil de avaliar no câncer gástrico difuso, mas esses tumores infiltrativos geralmente evocam uma reação **desmoplásica** que enrijece a parede gástrica e pode causar achatamento rugal difuso e uma parede rígida e espessa que confere aparência de "garrafa de couro" denominada **linite plástica**.

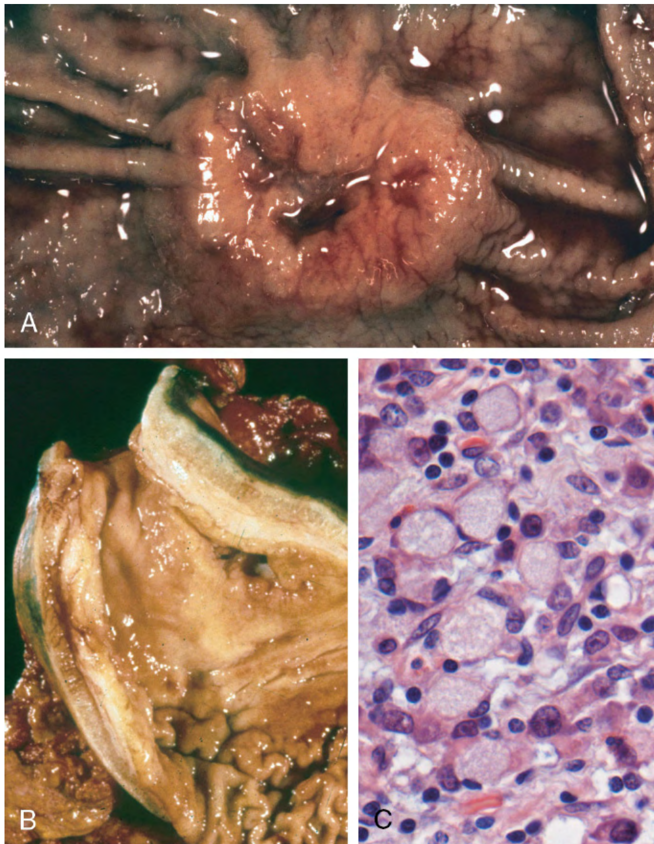


Figura 14-16 Adenocarcinoma gástrico. **A**, Adenocarcinoma de tipo intestinal que consiste em uma massa elevada com bordas elevadas proeminentes e ulceração central. Compare com a úlcera péptica na Figura 14-15, A. **B**, Linite plástica. A parede gástrica é marcadamente espessada, e pregas rugais são parcialmente perdidas. **C,** Células em anel de sinete com grandes vacúolos de mucina citoplasmática e núcleos perifericamente, núcleos em forma de lua crescente.

Características Clínicas

O câncer gástrico do tipo intestinal predomina em áreas de alto risco e desenvolve-se a partir de lesões precursoras, que incluem displasia plana e adenomas. A idade média de apresentação é de 55 anos e a relação homem-mulher é 2:1. Em contrapartida, a incidência de câncer gástrico difuso é relativamente uniforme entre os países, não existindo lesões precursoras identificadas, e a doença ocorre em frequência semelhante em homens e mulheres. *É importante salientar que a diminuição notável da incidência de câncer gástrico aplica-se apenas ao tipo intestinal*, o que está mais associado a gastrite atrófica e metaplasia intestinal. Como resultado, as incidências de tipos intestinal e difuso de cânceres gástricos são agora semelhantes em algumas regiões.

A profundidade da invasão e a extensão da metástase linfonodal e distante no momento do diagnóstico continuam a ser os indicadores de prognóstico mais poderosos de câncer gástrico. A invasão local para oduodeno, pâncreas e retroperitônio também é típica. Quando possível, a ressecção cirúrgica permanece o tratamento preferido para adenocarcinoma gástrico. Depois de ressecção cirúrgica, a taxa de sobrevida em cinco anos para o câncer gástrico precoce pode exceder 90%, mesmo se houver presença de metástases em linfonodos. Em contrapartida, a taxa de sobrevida em cinco anos para câncer gástrico avançado permanece abaixo de 20%, em grande parte porque os esquemas de quimioterapia atuais são minimamente eficazes. Devido ao estágio avançado em que a maioria dos cânceres gástricos é descoberta nos Estados Unidos, a sobrevida em cinco anos é de menos de 30%.

Linfoma

Embora os linfomas extranodais possam surgir em praticamente qualquer tecido, isso acontece mais comumente no trato gastrointestinal, particularmente no estômago. Nos receptores de célula-tronco hematopoética alogênica e nos receptores de transplante de órgãos, o intestino também é o local mais frequente de linfoproliferações de células B positivas para vírus Epstein-Barr. Cerca de 5% de todas as neoplasias gástricas malignas são linfomas primários, sendo que os mais comuns deles são os linfomas de células B indolentes extranodais da zona marginal. No intestino, esses tumores são frequentemente chamados de *linfomas de tecido linfoide associado à mucosa* (MALT), ou *MALTomas*. Essa entidade e o linfoma primário de intestino mais comum, o linfoma de grandes células B difuso, são discutidos no Capítulo 11.

Tumor Carcinoide

Os tumores carcinoides surgem a partir de órgãos neuroendócrinos (p. ex., pâncreas endócrino) e epitélios gastrointestinais neuroendócrino-diferenciadoss (p. ex., células G). A maioria é encontrada no trato gastrointestinal, e mais de 40% ocorrem no intestino delgado. A árvore traqueobrônquica e os pulmões são os próximos locais mais comumente envolvidos. Os carcinoides gástricos podem estar associados a hiperplasia de células endócrinas, gastrite atrófica crônica e síndrome de Zollinger-Ellison. Esses tumores foram chamados de "carcinoides" porque apresentam crescimento mais lento do que os carcinomas. A classificação mais recente da OMS os descreve como tumores neuroendócrinos de grau baixo ou intermediário. O grau baseia-se na atividade mitótica e na fração de células imuno-histoquimicamente positivas para Ki67, um marcador de mitose. No entanto, é importante reconhecer que o local no trato GI e a extensão da invasão local são também importantes indicadores de prognóstico. Os tumores neuroendócrinos de grau alto, denominados *carcinomas neuroendócrinos*, frequentemente apresentam necrose e, no trato GI, são mais comuns no jejuno.

MORFOLOGIA

Os tumores carcinoides são massas intramurais ou submucosas que criam pequenas lesões polipoides (Fig. 14-17, A). Os tumores são de aparência amarelada ou castanha e provocam reação desmoplásica intensa que pode causar torção do intestino e obstrução. No exame histológico, os tumores carcinoides são compostos de ilhas, trabéculas, cordões, glândulas ou lâminas de células uniformes com citoplasma granular rosa escasso e núcleo pontilhado redondo a oval (Fig. 14-17, B).

Características Clínicas

O pico de incidência de tumores carcinoides é na sexta década, mas eles podem aparecer em qualquer idade. Os sintomas são determinados pelos hormônios produzidos. Por exemplo, a *síndrome carcinoide* é causada por substâncias vasoativas secretadas pelo tumor que causam rubor cutâneo, sudorese, broncoespasmo, dor abdominal em cólica, diarreia e fibrose valvular cardíaca do lado direito. Quando os tumores são restritos ao

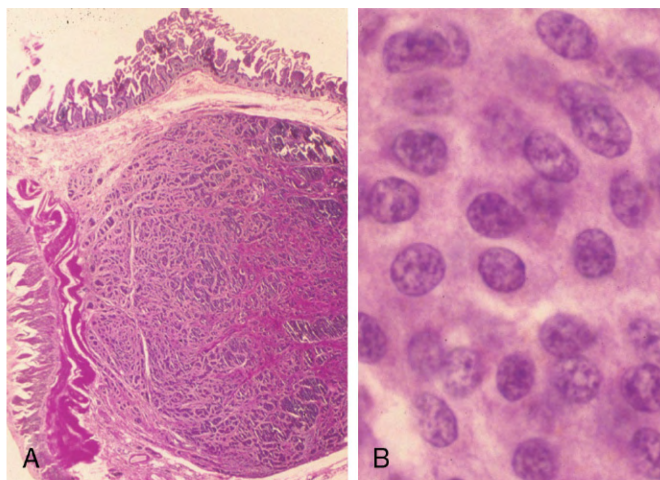


Figura 14-17 Tumor carcinoide gastrointestinal (tumor neuroendócrino). **A,** Tumores carcinoides frequentemente formam um nódulo na submucosa composto de células tumorais incorporadas em tecido fibroso denso. **B**, Grande aumento mostra a citologia regular que tipifica os tumores carcinoides. A textura da cromatina, com grânulos finos e grosseiros, muitas vezes assume um padrão em "sal e pimenta". Apesar de sua aparência inócua, os carcinoides podem ser agressivos.

intestino, as substâncias vasoativas liberadas são metabolizadas em formas inativas pelo fígado — um efeito de "primeira passagem" semelhante ao observado com fármacos orais. Assim, a síndrome carcinoide ocorre em menos de 10% dos pacientes e é *fortemente associada a doença metastática*.

O fator prognóstico mais importante para os tumores carcinoides gastrointestinais é a localização:

- *Tumores carcinoides do intestino anterior*, aqueles encontrados no interior do estômago, duodeno proximal ao ligamento de Treitz e esôfago, raramente metastatizam e geralmente são curados por ressecção. Embora raros, os tumores carcinoides com produção de gastrina, os *gastrinomas*, têm sido associados a terapia inibidora da bomba de prótons.
- Os *tumores carcinoides do intestino médio* que surgem no jejuno e íleo geralmente são múltiplos e tendem a ser agressivos. Nesses tumores, maior profundidade de invasão local, aumento do tamanho e presença de necrose e mitoses estão associados a pior prognóstico.
- Os *carcinoides do intestino posterior* que surgem no apêndice e colo-reto tipicamente são descobertos incidentalmente. Aqueles no apêndice ocorrem em qualquer idade e são quase uniformemente benignos. Tumores carcinoides retais tendem a produzir hormônios polipeptídicos e podem manifestar-se com dor abdominal e perda de peso; eles apenas metastatizam ocasionalmente.

Tumor Estromal Gastrointestinal

Grande variedade de neoplasias mesenquimais pode surgir no estômago. Muitas são nomeadas de acordo com o tipo de células que lembram; por exemplo, tumores do músculo liso são chamados de *leiomiomas* ou *leiomiossarcomas*, tumores da bainha nervosa são denominados *schwannomas*, e aqueles que lembram organismos glômicos nos leitos ungueais e em outros locais são chamados de *tumores glômicos*. Esses tumores são raros e não são discutidos aqui. O *tumor estromal gastrointestinal* (*GIST*) é o tumor mesenquimal de abdome mais comum, e mais de metade desses tumores ocorre no estômago.

Epidemiologia

No geral, os GIST são ligeiramente mais comuns em homens. O pico de incidência de GIST gástrico é cerca de 60 anos de idade, com menos de 10% ocorrendo em pessoas com menos de 40 anos de idade.

PATOGENIA

Aproximadamente **75-80% de todos os GIST têm mutações oncogênicas de ganho de função do gene que codifica tirosina cinase c-KIT,** que é o receptor para o fator de células estaminais. Outros 8% dos GIST apresentam mutações que ativam uma tirosina cinase relacionada, receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas A (PDGFRA); assim, mutações ativadoras nas tirosinacinases são encontradas em praticamente todos os GIST. No entanto, uma ou outra mutação é suficiente para tumorigênese, e mutações de *c-KIT* e *PDGFRA* quase nunca são encontradas em um único tumor. Os GIST parecem surgir de uma célula-tronco comum ou compartilhar uma célula-tronco com células intersticiais de Cajal, que expressam c-KIT, estão localizados na muscular própria e servem como células marca-passo para o peristaltismo intestinal.

MORFOLOGIA

Os principais GIST gástricos geralmente formam uma massa na submucosa, solitária, bem circunscrita, carnuda. As metástases podem formar vários pequenos nódulos serosos ou menos nódulos grandes no fígado; a disseminação para fora do abdome é incomum. Os GIST podem ser compostos por **células fusiformes** alongadas ou **células epitelioides** roliças. O marcador de diagnóstico mais útil é o c-KIT, consistente com a relação entre GIST e células intersticiais de Cajal, que é imuno-histoquimicamente detectável em 95% desses tumores.

Características Clínicas

Os sintomas de GIST na apresentação podem estar relacionados com efeitos de massa ou ulceração da mucosa. A ressecção cirúrgica completa é o principal tratamento para GIST gástrico localizado. O prognóstico correlaciona-se com o tamanho, o índice mitótico e a localização do tumor, *sendo que os GIST gástricos são um pouco menos agressivos do que aqueles que surgem no intestino delgado*. A recorrência ou a metástase é rara para GIST gástrico a menos de 5 cm, mas comum para os tumores mitoticamente ativos maiores que 10 cm. Os pacientes com doença irressecável, recorrente ou metastática frequentemente respondem ao *imatinibe*, um inibidor da atividade da tirosina quinase de c-KIT e PDGFRA que também é eficaz na supressão da atividade de cinase de BCR-ABL na leucemia mielogênica crônica (Capítulo 11). Infelizmente, os GIST em seguida tornam-se resistentes ao imatinibe, e outros inibidores da cinase estão atualmente sendo avaliados na doença resistente ao imatinibe.

RESUMO

Pólipos e Tumores Gástricos

- *Pólipos gástricos inflamatórios e hiperplásicos* são lesões reativas associadas a gastrite crônica. O risco de displasia aumenta com o tamanho dos pólipos.

- *Adenomas gástricos* desenvolvem-se em um histórico de gastrite crônico e são particularmente associados a metaplasia intestinal e atrofia da mucosa (glandular). O adenocarcinoma surge frequentemente em adenomas gástricos que, portanto, requerem excisão completa e vigilância para detectar a recorrência.
- A incidência de adenocarcinoma gástrico varia consideravelmente com a geografia e também é mais comum em grupos com condições socioeconômicas mais baixas.
- *Adenocarcinomas gástricos* são classificados de acordo com a localização e a morfologia macroscópica e histológica. Aqueles com padrão histológico intestinal tendem a formar tumores volumosos e podem ser ulcerados, enquanto aqueles compostos de *células em anel de sinete* tipicamente exibem um padrão de crescimento infiltrativo difuso que podem espessar a parede gástrica (linite plástica) sem formar uma massa distinta.
- A infecção por *H. pylori* é o agente etiológico mais comum para o adenocarcinoma gástrico, mas outras associações, incluindo gastrite atrófica crônica e infecção pelo EBV, sugerem que várias vias de transformação neoplásica são operatórias.
- *Linfomas gástricos primários* mais frequentemente são derivados de tecido linfoide associado à mucosa, cujo desenvolvimento é induzido por gastrite crônica.
- Os *tumores carcinoides* surgem a partir de componentes difusos do sistema endócrino e são mais comuns no trato gastrointestinal, particularmente no intestino delgado. O fator prognóstico mais importante é a localização: tumores do intestino delgado tendem a ser mais agressivos, enquanto aqueles do apêndice são quase sempre benignos.
- O *tumor estromal gastrointestinal* (GIST) é o tumor mesenquimal mais comum do abdome, ocorrendo mais frequentemente no estômago; origina-se nas células marca-passo benignas, também conhecidas como células intersticiais de Cajal. A maioria dos tumores tem mutações de ativação no c-KIT ou nas tirosinacinases de PDGFRA e respondem aos inibidores da cinase.

INTESTINOS DELGADO E GROSSO

O intestino delgado e o cólon são responsáveis por grande parte do comprimento do trato gastrointestinal e são os locais de grande variedade de doenças, sendo que muitas delas afetam o transporte de nutrientes e de água. A perturbação desses processos pode causar má absorção e diarreia. Os intestinos são também o principal local onde o sistema imune faz interface com um conjunto diversificado de antígenos presentes em alimentos e micróbios intestinais. Na verdade, as bactérias intestinais superam o número de células eucarióticas no corpo humano em 10 vezes. Assim, não é surpreendente que o intestino delgado e o cólon frequentemente estejam envolvidos em processos inflamatórios e infecciosos. Finalmente, o cólon é o local mais comum de neoplasia gastrointestinal em populações ocidentais.

OBSTRUÇÃO INTESTINAL

Obstrução do trato gastrointestinal pode ocorrer em qualquer nível, mas o intestino delgado é mais frequentemente envolvido por causa de sua luz relativamente estreita. Coletivamente, *hérnias*, *aderências intestinais, intussuscepção* e *vôlvulo* contam com 80% das obstruções mecânicas (Fig. 14-18), enquanto tumores e infarto são responsáveis pela maioria do restante. As manifestações clínicas da obstrução intestinal incluem dor e distensão abdominal, vômitos e obstipação. A intervenção cirúrgica geralmente é necessária em casos que envolvem obstrução mecânica ou infarto grave.

Doença de Hirschsprung

A *doença de Hirschsprung* ocorre em aproximadamente um de cada 5.000 nascidos vivos e resulta de um defeito congênito na inervação do cólon. Pode ser isolada ou ocorrer em combinação com outras anormalidades do desenvolvimento. É mais comum em homens, mas tende a ser mais grave em mulheres. Irmãos de pacientes têm um risco aumentado de doença de Hirschsprung.

Os pacientes geralmente apresentam-se como recém-nascidos que não conseguem eliminar o mecônio no período pós-natal imediato e depois apresentam obstipação obstrutiva. As principais ameaças à vida são enterocolite, distúrbios hidreletrolíticos, perfuração e peritonite. A ressecção cirúrgica do seg-

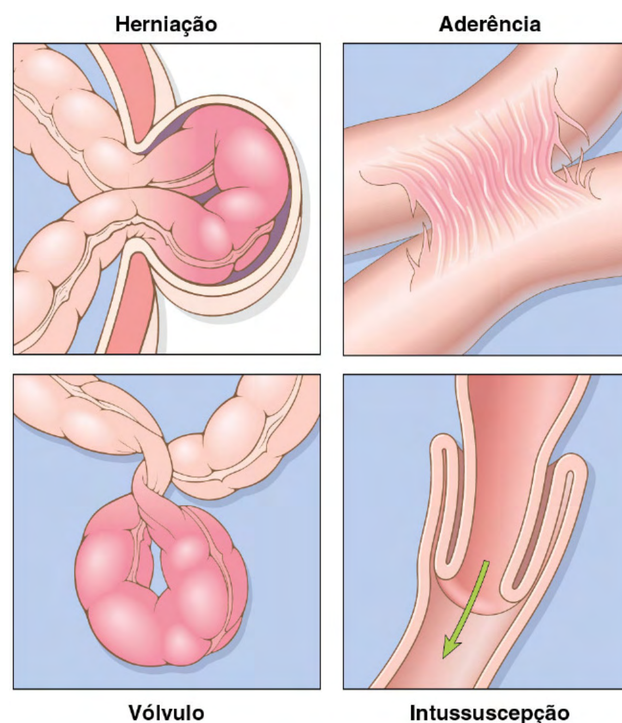


Figura 14-18 Obstrução intestinal. As quatro principais causas mecânicas de obstrução intestinal são (1) hérnia de um segmento nas regiões umbilicais ou inguinais, (2) aderência entre alças do intestino, (3) vôlvulo e (4) intussuscepção.

mento aganglionar com anastomose do cólon normal para o reto é eficaz, embora possa levar anos para os pacientes atingirem a função intestinal normal e a continência.

PATOGENIA

O plexo entérico neuronal desenvolve-se a partir de células da crista neural que migram para a parede do intestino durante a embriogênese. A doença de Hirschsprung, também conhecida como **megacólon aganglionar congênito**, ocorre quando a migração normal de células da crista neural do ceco ao reto é interrompida. Isso produz um segmento distal do intestino que não tem nem o plexo submucosal de Meissner nem o plexo mientérico de Auerbach ("aganglionose"). Contrações peristálticas coordenadas estão ausentes, e a obstrução funcional subsequente resulta em dilatação proximal ao segmento acometido. Embora os mecanismos subjacentes a essa migração de células da crista neural defeituosa sejam desconhecidos, **mutações de perda de função heterozigotas na tirosina cinase receptora RET são responsáveis pela maior parte dos casos familiares** e aproximadamente 15% dos casos esporádicos. No entanto, as mutações também ocorrem em outros genes, sendo que apenas algumas delas foram identificadas, e a modificação dos genes ou fatores ambientais também desempenha um papel.

MORFOLOGIA

A doença de Hirschsprung sempre afeta o reto, mas o comprimento dos segmentos adicionais envolvidos varia. A maioria dos casos limita-se ao reto e cólon sigmoide, mas a doença grave pode envolver todo o cólon. A região aganglionar pode ter aparência macroscopicamente normal ou contraída, enquanto normalmente o cólon proximal inervado pode passar por dilatação progressiva como resultado da obstrução distal (Fig. 14-19). O diagnóstico de doença de Hirschsprung requer demonstração de ausência de células ganglionares no segmento afetado.

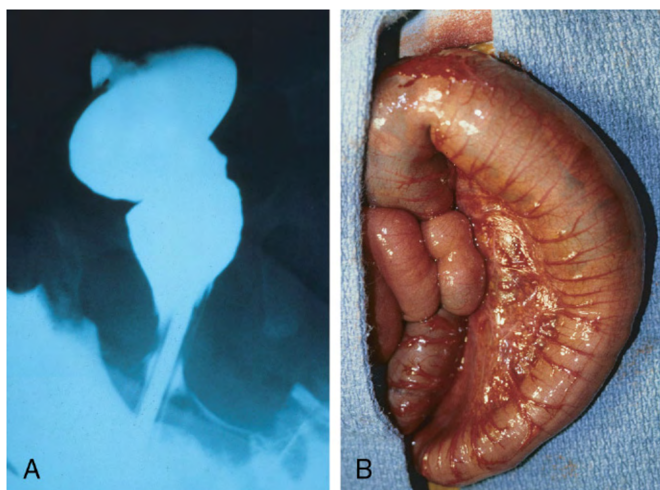


Figura 14-19 Doença de Hirschsprung. **A**, Estudo de enema de bário pré-operatório mostrando contração do reto (*parte inferior da imagem*) e cólon sigmoide dilatado. Células ganglionares estão ausentes no reto, mas presentes no cólon sigmoide. **B**, Aparência intraoperatória correspondente do cólon sigmoide dilatado.

(Cortesia da Dra. Aliya Husain, The University of Chicago, Chicago, Illinois.)

Hérnia Abdominal

Qualquer fragilidade ou defeito na parede da cavidade peritoneal pode possibilitar protrusão de uma bolsa com revestimento seroso do peritônio chamado *saco herniário*. As hérnias adquiridas são mais comuns anteriormente, através dos canais inguinais e femorais ou do umbigo, ou em locais de cicatrizes cirúrgicas. Estes são motivo de preocupação por causa da protrusão visceral (*hérnia externa*). Isso é particularmente verdadeiro para as hérnias inguinais, que tendem a ter orifícios estreitos e sacos grandes. As alças do intestino delgado são mais frequentemente herniadas, mas partes do omento ou intestino grosso também se projetam, e qualquer um deles pode tornar-se aprisionado. Pressão no colo da bolsa pode prejudicar a drenagem venosa, levando a estase e edema. Essas alterações aumentam o volume da alça herniada, levando a aprisionamento permanente, ou *encarceramento*, e, com o tempo, comprometimento arterial e venoso, ou *estrangulamento*, podem resultar em infarto.

RESUMO

Obstrução Intestinal

- A *doença de Hirschsprung* é resultado de defeito de migração da célula da crista neural do ceco para o reto. Ele dá origem a obstrução funcional.
- *Hérnia abdominal* pode ocorrer através de qualquer fraqueza ou defeito na parede da cavidade peritoneal, incluindo canal inguinal e femoral, umbigo e locais de cicatriz cirúrgica.

DISTÚRBIOS VASCULARES DO INTESTINO

A maior parte do trato gastrointestinal é suprido pelas artérias celíaca, mesentérica superior e mesentérica inferior. À medida que elas se aproximam da parede intestinal, as artérias mesentéricas superior e inferior espalham-se formando as arcadas mesentéricas. As interligações entre arcadas, bem como suprimentos colaterais a partir das circulações celíaca proximal e pudenda distal e ilíaca, tornam possível ao intestino delgado e ao cólon tolerar a perda lentamente progressiva do suprimento sanguíneo a partir de uma artéria. Em contrapartida, o comprometimento agudo de qualquer vaso principal pode levar a infarto de vários metros de intestino.

Doença Intestinal Isquêmica

A lesão isquêmica da parede do intestino pode variar de *infarto da mucosa*, estendendo-se não mais profundamente do que a muscular da mucosa, até *infarto mural* de mucosa e submucosa até *infarto transmural*, envolvendo todas as três camadas da parede. Embora os infartos da mucosa ou murais frequentemente sejam secundários a *hipoperfusão* aguda ou crônica, o infarto transmural geralmente é causado por obstrução vascular aguda. Causas importantes de obstrução arterial aguda incluem *aterosclerose* grave (que geralmente é proeminente na origem dos vasos mesentéricos), *aneurisma da aorta, estados de hipercoagulabilidade, uso de anticoncepcional e embolização de vegetações cardíacas ou ateromas aórticos*. Hipoperfusão intestinal também pode ser associada a *insuficiência cardíaca, choque, desidratação ou fármacos vasoconstritores*. *Vasculites* sistêmicas, como poliarterite nodosa, púrpura de Henoch-Schönlein ou granulomatose de Wegener,

também podem lesionar as artérias intestinais. A trombose venosa mesentérica também pode levar a doença isquêmica, mas é incomum. Outras causas incluem neoplasias invasivas, cirrose, hipertensão portal, traumatismo ou massas abdominais que comprimem a drenagem portal.

PATOGENIA

As respostas intestinais à isquemia ocorrem em duas fases. A lesão hipóxica inicial ocorre no início do comprometimento vascular e, embora ocorra algum dano, as células epiteliais intestinais são relativamente resistentes à hipóxia transitória. A segunda fase, a lesão de reperfusão, é iniciada por restauração do suprimento sanguíneo e associado aos maiores danos. Em casos graves, pode ocorrer falência de múltiplos órgãos. Embora os mecanismos subjacentes da lesão de reperfusão não sejam completamente compreendidos, eles envolvem a produção de radicais livres, infiltração de neutrófilos e liberação de mediadores inflamatórios, como proteínas do complemento e citocinas (Capítulo 10). **A gravidade do comprometimento vascular, o período de tempo durante o qual se desenvolve e vasos afetados são as principais variáveis que determinam a gravidade da doença intestinal isquêmica**. Dois aspectos da anatomia vascular intestinal também contribuem para a distribuição de danos isquêmicos:

- Os segmentos intestinais no final de suas respectivas fontes arteriais são particularmente suscetíveis a isquemia. Essas **zonas limítrofes** incluem a flexura esplênica, onde as circulações arteriais mesentéricas superiores e inferiores terminam, e, em menor extensão, o cólon sigmoide e o reto, onde as circulações arteriais mesentérica inferior, pudenda e ilíaca terminam. Hipotensão ou hipoxemia generalizada pode, portanto, causar lesão localizada, e a doença isquêmica deve ser considerada no diagnóstico diferencial para colite focal da flexura esplênica ou cólon retossigmoide.
- Capilares intestinais correm ao lado das glândulas, a partir da cripta até a superfície, antes de fazer uma curva fechada na superfície esvaziando nas vênulas pós-capilares. Essa configuração possibilita que sangue oxigenado vá para as criptas, mas deixa o epitélio da superfície vulnerável a lesão isquêmica. Essa anatomia protege as criptas, que contêm as células-tronco epiteliais que são necessárias para repovoar a superfície. Assim, a atrofia epitelial de superfície, ou até mesmo necrose com descamação consequente, com criptas normais ou hiperproliferativas, constitui uma assinatura morfológica da doença intestinal isquêmica.

MORFOLOGIA

Apesar do aumento da suscetibilidade das zonas limítrofes, o **infarto da mucosa e mural** pode envolver qualquer nível do intestino, do estômago ao ânus. A doença frequentemente é segmentar e de distribuição desigual, e a mucosa é hemorrágica e muitas vezes ulcerada. A parede do intestino é espessada por edema que pode envolver a mucosa ou estender-se até a submucosa e muscular própria. Com doença grave, as alterações patológicas incluem hemorragia extensa da mucosa e submucosa, e necrose, mas hemorragia da serosa e serosite geralmente estão ausentes. A lesão é mais pronunciada na trombose arterial aguda e **infarto transmural**. Muco corado de sangue ou sangue acumula-se dentro da luz. A necrose coagulativa da muscular própria ocorre em 1-4 dias e pode ser associada a serosite purulenta e perfuração.

Na **trombose venosa mesentérica**, o sangue arterial continua a fluir durante um tempo, resultando em transição menos abrupta do intestino acometido para o normal. No entanto, a propagação do trombo pode levar a envolvimento secundário do leito esplâncnico. O resultado final é semelhante ao que é produzido pela obstrução arterial aguda porque a drenagem venosa prejudicada eventualmente impede a entrada de sangue arterial oxigenado.

O exame microscópico do intestino isquêmico demonstra **atrofia ou descamação do epitélio de superfície** (Fig. 14-20, A). Em contrapartida, as criptas podem ser hiperproliferativas. Infiltrados inflamatórios inicialmente estão ausentes na isquemia aguda, mas neutrófilos são recrutados em um período de algumas horas após a reperfusão. A isquemia crônica é acompanhada por formação de cicatriz fibrosa da lâmina própria (Fig. 14-20, B) e, raramente, formação de estenose. Nas fases agudas de lesão isquêmica, superinfecção bacteriana e liberação de enterotoxinas podem induzir formação de pseudomembrana que pode assemelhar-se a colite pseudomembranosa associada a *Clostridium difficile*.

Características Clínicas

Doença isquêmica do intestino tende a ocorrer em pessoas mais velhas, com doença cardíaca ou vascular coexistente. O infarto agudo transmural tipicamente manifesta-se com dor abdominal intensa e súbita, e sensibilidade, por vezes acompanhada de náuseas, vômitos, diarreia sanguinolenta ou fezes macroscopicamente melanóticos. Essa apresentação pode evoluir para choque e colapso vascular em um período de horas como resultado da perda de sangue. Sons peristálticos diminuem ou desaparecem, e espasmo muscular cria rigidez semelhante a uma prancha da parede abdominal. Como esses sinais físicos coincidem com os de outras emergências abdominais, incluindo apendicite aguda, úlcera perfurada e colecistite aguda, o diagnóstico de infarto intestinal pode ser atrasado ou negligenciado, com consequências desastrosas. À medida que a barreira da mucosa é rompida, bactérias entram na circulação e pode haver desenvolvimento de sepse; a taxa de mortalidade pode ser superior a 50%.

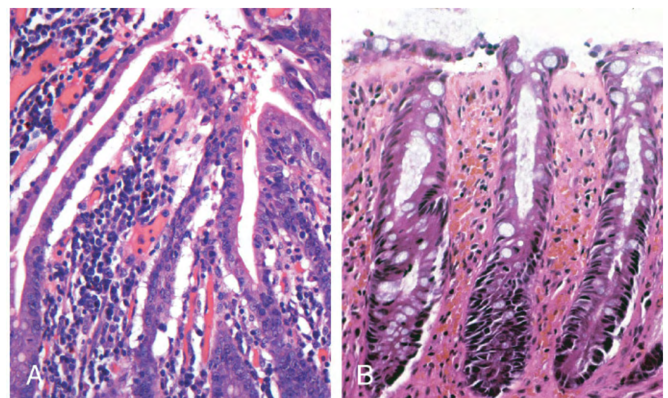


Figura 14-20 Isquemia. **A**, Epitélio viloso atenuado e parcialmente destacado típico da isquemia jejunal aguda. Observe os núcleos hipercromáticos de células da cripta proliferativas. **B**, Isquemia colônica crônica com epitélio de superfície atrófico e lâmina própria fibrosa.

A progressão global de enterite isquêmica depende da causa subjacente e gravidade da lesão:

- Os *infartos da mucosa e murais* por si sós não podem ser fatais. No entanto, podem progredir para infarto transmural mais extenso se o suprimento vascular não for restaurado pela correção do ataque ou, na doença crônica, pelo desenvolvimento de fontes colaterais adequadas.
- *Isquemia crônica* pode mascarar-se como doença inflamatória intestinal, com episódios de diarreia sanguinolenta intercalada com períodos de cura.
- *Infecção por CMV* causa doença gastrointestinal isquêmica como consequência do tropismo viral e infecção de células endoteliais. A infecção por CMV pode ser uma complicação da terapia imunossupressora (Capítulo 8).
- *Enterocolite por radiação* ocorre quando o trato gastrointestinal é irradiado. Além do dano epitelial, a lesão vascular induzida por radiação pode ser significativa e produzir alterações que são semelhantes à doença isquêmica. Além da história clínica, a presença de "fibroblastos de radiação" bizarros dentro do estroma pode fornecer uma pista importante para a etiologia. A enterite aguda por radiação manifesta-se como anorexia, cólicas abdominais e diarreia disabsortiva, enquanto a enterite ou colite crônica por radiação muitas vezes é mais indolente e pode se apresentar como colite inflamatória.
- A *enterocolite necrosante* é uma doença aguda dos intestinos delgado e grosso, que pode resultar em necrose transmural. É a emergência gastrointestinal adquirida mais comum de recém-nascidos, particularmente aqueles que são prematuros ou de baixo peso ao nascer, e ocorre mais frequentemente quando a alimentação oral é iniciada (Capítulo 6). A lesão isquêmica geralmente é considerada como contribuinte de sua patogenia.
- *Angiodisplasia* caracteriza-se por vasos sanguíneos malformados da submucosa e mucosa. Ela ocorre mais frequentemente no ceco ou cólon direito e geralmente se apresenta após a sexta década de vida. Embora a prevalência de angiodisplasia seja inferior a 1% na população adulta, *é responsável por 20% dos episódios mais importantes de menor sangramento intestinal; a hemorragia intestinal pode ser crônica ou aguda e maciça.* A patogenia é desconhecida.

Hemorroidas

As *hemorroidas* acometem cerca de 5% da população geral. Simplificando, as hemorroidas são vasos colaterais anais e perianais dilatados que conectam os sistemas venoso portal e caval aliviando a pressão venosa elevada dentro do plexo hemorroidário. Assim, embora as hemorroidas sejam mais comuns e menos graves do que as varizes esofágicas, a patogenia dessas lesões é semelhante. Fatores comuns que predispõem a hemorroidas são obstipação e esforço associado, que aumentam as pressões intra-abdominais e venosas, estase venosa da gravidez e hipertensão portal.

MORFOLOGIA

Os vasos colaterais dentro do plexo hemorroidal inferior estão localizados abaixo da linha anorretal dilatados e são denominados **hemorroidas externas**, enquanto aqueles que resultam de dilatação do plexo hemorroidal superior dentro do reto distal são chamados de **hemorroidas internas**. No exame histológico, as hemorroidas consistem em vasos submucosos dilatados, de paredes finas, que se projetam sob a mucosa anal ou retal. Na sua posição exposta, estão sujeitas a trauma e tendem a tornar-se inflamadas, trombosadas e, no decurso do tempo, recanalizadas. Pode ocorrer ulceração superficial.

Características Clínicas

As hemorroidas geralmente se manifestam com dor e sangramento retal, particularmente de sangue de cor vermelho-vivo observado no papel higiênico. Exceto em mulheres grávidas, as hemorroidas são raramente encontradas em pessoas com menos de 30 anos de idade. As hemorroidas também podem se desenvolver como resultado de hipertensão portal, cujas implicações são mais sombrias. O sangramento hemorroidal em geral não é uma emergência médica; as opções de tratamento incluem escleroterapia, ligadura elástica e coagulação por infravermelho. Em casos graves, as hemorroidas podem ser removidas cirurgicamente por *hemorroidectomia*.

RESUMO

Distúrbios Vasculares do Intestino

- Isquemia intestinal pode ocorrer como resultado de *obstrução arterial ou venosa.*
- *Doença intestinal isquêmica* resultante de hipoperfusão é mais comum na flexura esplênica, cólon sigmoide e reto; essas são zonas limítrofes onde terminam duas circulações arteriais.
- *Vasculites sistêmicas e doenças infecciosas* (p. ex., infecção por CMV) podem causar doença vascular que não se limita ao trato gastrointestinal.
- *Angiodisplasia* é uma causa comum de sangramento gastrointestinal inferior maior em idosos.
- *Hemorroidas* são vasos colaterais que se formam possibilitando resolução da hipertensão venosa.

DOENÇA DIARREICA

Diarreia Disabsortiva

A diarreia é um sintoma comum de muitas doenças intestinais, inclusive aquelas causadas por infecção, inflamação, isquemia, má absorção e deficiência nutricional. Esta seção concentra-se principalmente na *má absorção*, que se manifesta mais comumente como *diarreia crônica* e caracteriza-se por defeito de absorção das gorduras, vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis, proteínas, carboidratos, eletrólitos, sais minerais e água. Outras doenças associadas aos tipos *secretor* e *exsudativo* de diarreia (p. ex., cólera e doença inflamatória do intestino, respectivamente) são abordadas em seções separadas.

A má absorção crônica provoca perda de peso, anorexia, distensão abdominal, borborigmo e perda de massa muscular. A marca da má absorção é a *esteatorreia*, caracterizada por gordura fecal excessiva e fezes volumosas, espumosas, gordurosas, amarelas ou cor de barro. Os *distúrbios crônicos de má absorção mais comumente encontradas nos Estados Unidos são insuficiência pancreática, doença celíaca e doença de Crohn*. Doença intestinal do enxerto *versus* hospedeiro é uma causa importante, tanto de má

absorção como de diarreia após o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas. A enteropatia ambiental (anteriormente conhecida como espru tropical) é generalizada em algumas comunidades nos países em desenvolvimento.

A *diarreia* é definida como o aumento na massa, frequência ou fluidez das fezes, tipicamente para volumes maiores do que 200 mL por dia. Nos casos graves, o volume das fezes pode exceder 14 L por dia e, sem reposição volêmica, resulta em morte. A diarreia dolorosa, sanguinolenta, de pequeno volume, é conhecida como *disenteria*. A diarreia pode ser classificada em quatro categorias principais:

- A *diarreia secretora* é caracterizada por fezes isotônicas e persiste durante o jejum.
- A *diarreia osmótica*, tal como aquela que ocorre com deficiência de lactase, é devida às forças osmóticas exercidas por solutos luminais não absorvidos. O líquido diarreico tem concentração de mais de 50 mOsm em comparação ao plasma, e a condição diminui com o jejum.
- A *diarreia disabsortiva* causada pela absorção inadequada de nutrientes está associada a esteatorreia e é aliviada por jejum.
- A *diarreia exsudativa* é causada por doença inflamatória, caracterizada por fezes purulentas, sanguinolentas, que continuam durante o jejum.

A má absorção resulta de uma perturbação em pelo menos uma das quatro fases de absorção de nutrientes: (1) *digestão intraluminal*, em que proteínas, carboidratos e gorduras são degradados em formas absorvíveis, (2) *digestão terminal*, que envolve a hidrólise de carboidratos e peptídeos por dissacaridases e peptidases, respectivamente, na borda em escova da mucosa do intestino delgado; (3) *transporte transepitelial*, em que nutrientes, líquido e eletrólitos são transportados pelo epitélio do intestino delgado e processados nele e (4) *transporte linfático* de lipídios absorvidos.

Em muitos distúrbios disabsortivos, predomina o defeito em um desses processos, mas geralmente contribui mais de um (Tabela 14-3). Como resultado, as síndromes de má absorção assemelham-se umas às outras mais do que diferem entre si. Os sinais e sintomas incluem *diarreia* (devida a má absorção de nutrientes e secreção intestinal excessiva), *flatulência*, *dor abdominal* e *perda de peso*. A absorção inadequada de vitaminas e minerais pode resultar em anemia e mucosite devido à piridoxina, folato ou deficiência de vitamina B_{12}; sangramento devido à deficiência de vitamina K; osteopenia e tetania devidas ao cálcio, magnésio ou deficiência de vitamina D; ou neuropatia devida à deficiência de vitamina A ou vitamina B_{12}. Uma variedade de distúrbios endócrinos e de pele também pode ocorrer.

Fibrose Cística

A fibrose cística é discutida em mais detalhes em outro local (Capítulo 6). Apenas a má absorção associada à fibrose cística é considerada aqui. Devido à ausência do regulador de condutância transmembranar de fibrose cística epitelial (CFTR), as pessoas com fibrose cística têm defeitos na secreção intestinal e ductal pancreática de cloreto. Essa anormalidade leva a interferência na secreção de bicarbonato, sódio e água, resultando em hidratação luminal defectiva. Essa falha de hidratação pode resultar em íleo meconial, que está presente em até 10% dos recém-nascidos com fibrose cística. No pâncreas, concreções intraductais podem começar a se formar no útero. Isto leva a obstrução, autodigestão crônica de baixo grau do pâncreas e subsequente *insuficiência pancreática exócrina em mais de 80% dos pacientes*. O resultado é a falha da fase intraluminal de absorção de nutrientes, que pode ser eficazmente tratada na maioria dos pacientes com suplementação oral de enzima.

Doença Celíaca

A *doença celíaca*, também conhecida como *espru celíaco* ou *enteropatia sensível ao glúten*, é uma enteropatia imunomediada desencadeada pela ingestão de cereais que contêm glúten, como trigo, centeio ou cevada, em pessoas geneticamente predispostas. Em países cujas populações consistem predominantemente em pessoas brancas de ascendência europeia, a doença celíaca é uma doença comum, com prevalência estimada de 0,5-1%. O principal tratamento para a doença celíaca é a *dieta sem glúten*. Apesar dos desafios de aderir a essa dieta, ela resulta em melhora sintomática na maioria dos pacientes.

Tabela 14-3 Defeitos na Doença Disabsortiva e Diarreica

Doença	Digestão Intraluminal	Digestão Terminal	Transporte Transepitelial	Transporte Linfático
Doença celíaca		+	+	
Espru tropical		+	+	
Pancreatite crônica	+			
Fibrose cística	+			
Má absorção primária de ácido biliar	+		+	
Síndrome carcinoide			+	
Enteropatia autoimune		+	+	
Deficiência de dissacaridase		+		
Doença de Whipple				+
Abetalipoproteinemia			+	
Gastrenterite viral		+	+	
Gastrenterite bacteriana		+	+	
Gastrenterite parasitária		+	+	
Doença intestinal inflamatória	+	+	+	

+ indica que o processo é anormal na doença indicada. Outros processos não são afetados.

PATOGENIA

A doença celíaca é uma reação imune intestinal ao glúten, a proteína de armazenamento principal do trigo e grãos semelhantes. O glúten é digerido por enzimas luminais e da borda em escova em aminoácidos e peptídeos, incluindo um peptídeo de 33 aminoácidos da gliadina que é resistente à degradação por proteases gástricas, pancreáticas e do intestino delgado (Fig. 14-21). A gliadina é desamidada por transglutaminase do tecido e capaz de interagir com HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 em células apresentadoras de antígenos e ser apresentada a células T CD4+. Essas células T produzem citocinas que podem contribuir para o dano tecidual e a histopatologia típica da mucosa. Uma resposta típica de células B se segue: isso inclui a produção de anticorpos antitransglutaminase tecidual, antigliadina desamidada e, talvez como resultado de epítopos de reatividade cruzada, antiendomísio, que são úteis para o diagnóstico. No entanto, se esses anticorpos contribuem para a patogenia da doença celíaca ou são apenas marcadores permanece controverso. Além das células CD4+, há um acúmulo de células CD8+ que não são específicas para gliadina. Essas células CD8+ podem desempenhar um papel auxiliar em causar danos nos tecidos. Acredita-se que os peptídeos gliadina desamidados induzam células epiteliais a produzir a citocina IL-15, que por sua vez provoca a ativação e a proliferação de linfócitos intraepiteliais de CD8+ que podem expressar o receptor MIC-A NKG2D. Esses linfócitos tornam-se citotóxicos e matam enterócitos que foram induzidos por diversos estressores a expressar MIC-A de superfície, uma proteína HLA semelhante à classe I que é reconhecida pelo NKG2D e, possivelmente, outras proteínas epiteliais. Os danos causados por esses mecanismos imunes podem aumentar o movimento de peptídeos gliadina através do epitélio, que são desamidados por transglutaminase tecidual, perpetuando assim o ciclo de doença.

Enquanto quase todas as pessoas comem grãos e estão expostas ao glúten e à gliadina, a maioria não desenvolve doença celíaca. Assim, fatores relacionados ao hospedeiro determinam se a doença se desenvolve. Entre elas, as proteínas HLA parecem ser críticas, já que quase todas as pessoas com doença celíaca são portadoras dos alelos HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 de classe II. No entanto, o lócus HLA é responsável por metade do componente genético da doença celíaca. Outros contribuintes genéticos não estão totalmente definidos. Existe também uma associação de doença celíaca com outras doenças imunes, incluindo diabetes tipo I, tireoidite e síndrome de Sjögren.

MORFOLOGIA

Amostras de biópsia a partir da segunda porção do duodeno ou jejuno proximal, que estão expostas às maiores concentrações de glúten na dieta, são geralmente diagnósticas da doença celíaca. O quadro histopatológico é caracterizado por aumento do número de linfócitos T CD8+ intraepiteliais, com **linfocitose intraepitelial, hiperplasia das criptas e atrofia das vilosidades** (Fig. 14-22). Essa perda de área de superfície da mucosa e borda em escova provavelmente explica a má absorção. Além disso, as taxas de aumento de *turnover* epitelial, refletidas no aumento da atividade mitótica da cripta, podem limitar a capacidade de absorção dos enterócitos de se diferenciar completamente e contribuem para defeitos na digestão terminal e transporte transepitelial. Outras características da doença celíaca totalmente desenvolvida incluem aumento do número de células plasmáticas, mastócitos e eosinófilos,

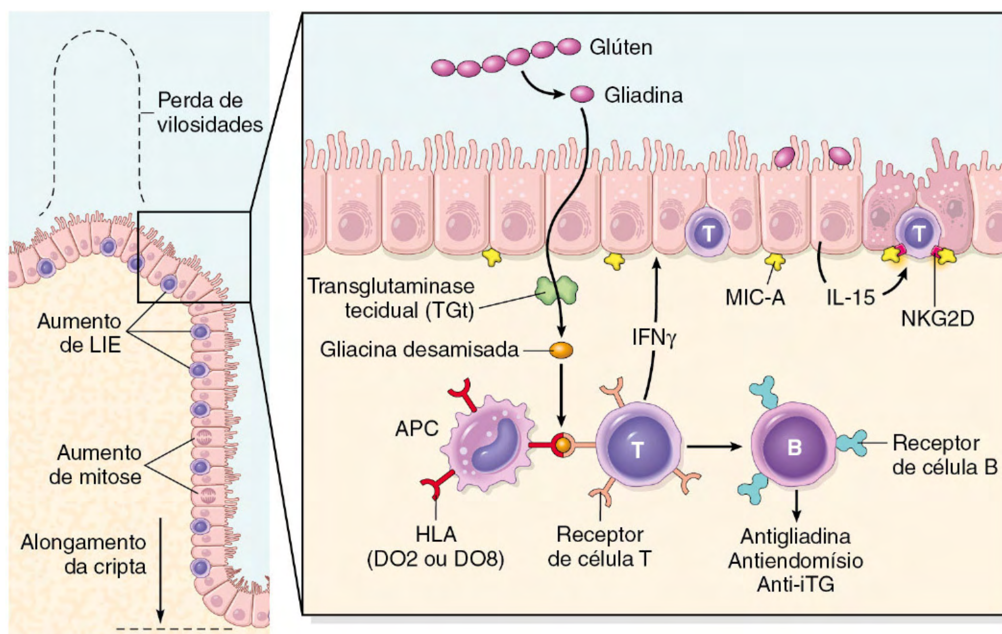


Figura 14-21 *Painel da esquerda*, Alterações morfológicas que podem estar presentes na doença celíaca, incluindo atrofia das vilosidades, aumento do número de linfócitos intraepiteliais (LIE) e proliferação epitelial com alongamento da cripta. *Painel à direita*, Modelo para a patogenia da doença celíaca. Observe que tanto os mecanismos imunes inatos como os adaptativos estão envolvidos nas respostas de tecido para gliadina.

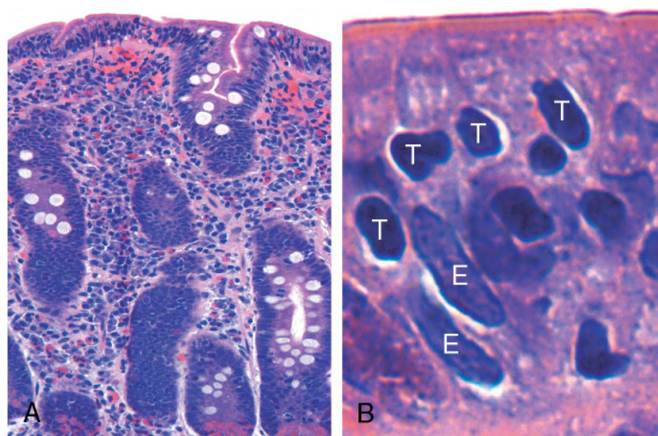


Figura 14-22 Doença celíaca. **A**, Casos avançados de doença celíaca mostram perda completa das vilosidades ou atrofia vilositária total. Observe os infiltrados de células plasmáticas densos na lâmina própria. **B**, Infiltração do epitélio superficial por linfócitos T, que podem ser reconhecidos pelos seus núcleos densamente corados (marcados com T). Compare com núcleos epiteliais alongados e de coloração pálida (marcados com E).

especialmente dentro da parte superior da lâmina própria. Com triagem sorológica aumentada e detecção precoce de anticorpos associados à doença, atualmente analisa-se que um aumento no número de linfócitos intraepiteliais, particularmente dentro da vilosidade, é um marcador de formas leves de doença celíaca. A linfocitose intraepitelial e a atrofia das vilosidades não são específicas para a doença celíaca, no entanto, e podem ser uma característica de outros transtornos, como enterite viral. A combinação de achados histológicos e sorológicos é mais específica para o diagnóstico da doença celíaca.

Características Clínicas

Nos adultos, a doença celíaca manifesta-se mais comumente entre as idades de 30-60 anos. No entanto, muitos casos escapam da atenção clínica por longos períodos devido a apresentações atípicas. Alguns pacientes têm doença celíaca *silenciosa*, definida como sorologia positiva e atrofia das vilosidades sem sintomas, ou doença celíaca *latente*, em que a sorologia positiva não é acompanhada por atrofia das vilosidades. A doença celíaca sintomática do adulto é frequentemente associada a anemia (devido à deficiência de ferro e, menos comumente, deficiência de B_{12} e folato), diarreia, distensão abdominal e fadiga.

A doença celíaca pediátrica, que afeta crianças do sexo masculino e feminino da mesma maneira, pode manifestar-se com *sintomas clássicos*, tipicamente entre as idades de 6-24 meses (após a introdução de glúten na dieta), com irritabilidade, distensão abdominal, anorexia, diarreia, déficit de crescimento, perda de peso ou perda de massa muscular. Crianças com *sintomas não clássicos* tendem a apresentar, em idades mais avançadas, queixas de dor abdominal, náuseas, vômitos, flatulência ou obstipação. Uma típica lesão cutânea pruriginosa, com bolhas, a *dermatite herpetiforme*, também está presente em até 10% dos pacientes, e a incidência de *gastrite linfocítica* e *colite linfocítica* também é aumentada.

Testes sorológicos não invasivos geralmente são realizados antes da biópsia. Os testes mais sensíveis são a presença de anticorpos IgA à transglutaminase tecidual ou anticorpos IgA ou IgG para gliadina desamidada. Anticorpos antiendomísio são altamente específicos, mas menos sensíveis do que outros anticorpos. A ausência de HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 é útil por seu alto valor preditivo negativo, mas a presença desses alelos comuns não é útil para confirmar o diagnóstico.

Pacientes com doença celíaca apresentam taxa maior do que o normal de malignidade. O câncer mais comum associado à doença celíaca é o *linfoma de célula T associado a enteropatia*, um tumor agressivo de linfócitos T intraepiteliais. O *adenocarcinoma do intestino delgado* também é mais frequente em pessoas com doença celíaca. Assim, quando sintomas como dor abdominal, diarreia e perda de peso desenvolvem-se apesar de uma dieta sem glúten rigorosa, o câncer ou o *espru refratário*, em que a resposta a uma dieta isenta de glúten é perdida, deve ser considerado. É, no entanto, importante reconhecer que a falha em aderir a uma dieta sem glúten é a causa mais comum de sintomas recorrentes e que a maioria das pessoas com doença celíaca tem resultado positivo com as restrições alimentares e morre de causas não relacionadas.

Enteropatia Ambiental (Tropical)

O nome *enteropatia ambiental* refere-se a uma síndrome de atrofia do crescimento e de comprometimento da função intestinal que é comum nos países em desenvolvimento, como muitas partes da África sub-saariana, como Gâmbia, populações aborígenes no norte da Austrália e alguns grupos na América do Sul e Ásia, como moradores de comunidades carentes no Brasil, Guatemala, Índia e Paquistão. O impacto da enteropatia ambiental, que anteriormente era chamada de *enteropatia tropical* ou *espru tropical*, não pode ser minimizado, pois se estima que acometa mais de 150 milhões de crianças em todo o mundo. Embora a desnutrição contribua para a patogenia dessa doença, também conhecida como *enteropatia tropical*, nem a alimentação suplementar nem a suplementação de vitaminas e minerais são capazes de reverter completamente a síndrome. Acessos repetidos de diarreia sofridos nos primeiros 2-3 anos de vida estão mais intimamente ligados à enteropatia ambiental. Muitos patógenos são endêmicos nessas comunidades, mas nenhum agente infeccioso único foi associado a esses episódios de diarreia. Amostras de biópsia intestinal foram examinadas em apenas pequeno número de casos e relatou-se que as características histológicas são mais semelhantes às da doença celíaca grave do que as da enterite infecciosa. Uma hipótese é que a diarreia recorrente estabelece um ciclo de lesão da mucosa, desnutrição, infecção e inflamação. No entanto, isso não foi estabelecido, em parte porque não há critérios diagnósticos aceitos para enteropatia ambiental, pois a doença foi definida principalmente pela avaliação epidemiológica do crescimento físico e cognitivo e do desenvolvimento.

Deficiência de Lactase (Dissacaridase)

As dissacaridases, incluindo a lactase, estão localizadas na membrana apical da borda em escova das células epiteliais absortivas das vilosidades. Pelo fato de o defeito ser bioquímico, as biópsias geralmente não são marcantes. A deficiência de lactase é de dois tipos:

- *Deficiência congênita de lactase* é um transtorno autossômico recessivo causado por uma mutação no gene que codifica a lactase. A doença é rara e manifesta-se como diarreia explosiva com fezes aquosas, espumantes e distensão abdominal após ingestão de leite. Os sintomas diminuem quando a exposição ao leite e produtos lácteos é encerrada, eliminando assim a lactose osmoticamente ativa, mas não absorvível da luz intestinal.
- *Deficiência adquirida de lactase* é causada por infrarregulação de expressão gênica da lactase e é particularmente comum entre as populações de indígenas americanos, afro-americanos e chineses. A infrarregulação da lactase ocorre no intestino após

a infância, talvez refletindo o fato de que, antes da criação de animais leiteiros, a lactase era desnecessária após as crianças pararam de beber o leite da mãe. O início da deficiência de lactase adquirida é às vezes associado a infecções entéricas virais ou bacterianas.

Abetalipoproteinemia

A *abetalipoproteinemia* é uma doença autossômica recessiva caracterizada pela incapacidade de secretar lipoproteínas ricas em triglicérides. Embora seja rara, está incluída aqui como exemplo de um defeito de transporte transepitelial que leva à má absorção. A mutação na *proteína microssomal de transferência de triglicerídeos* torna os enterócitos incapazes de exportar lipoproteínas e ácidos graxos livres. Como resultado, os monoglicerídeos e triglicerídeos acumulam-se dentro das células epiteliais. Os vacúolos lipídicos em células epiteliais do intestino delgado são evidentes por microscopia óptica e podem ser destacados por colorações especiais, como o óleo vermelho O, (*oil red O*), especialmente após uma refeição gordurosa. A abetalipoproteinemia manifesta-se na lactância, e o quadro clínico é dominado por falhas de crescimento, diarreia e esteatorreia. A falha em absorver os ácidos graxos essenciais leva a deficiências de vitaminas lipossolúveis, e defeitos de lípidos em membranas plasmáticas produzem frequentemente glóbulos vermelhos acantocíticos (células *spur*) em esfregaços de sangue periférico.

Síndrome do Intestino Irritável

A *síndrome do intestino irritável* (SII) é caracterizada por dor abdominal crônica e recidivante, distensão abdominal e alterações do hábito intestinal como diarreia e obstipação. A patogenia não é bem definida, mas envolve estressores psicológicos, dieta e motilidade gastrointestinal anormal. Apesar de sintomas muito reais, não são encontradas alterações macroscópicas e microscópicas na maioria dos pacientes com SII. Assim, o diagnóstico depende dos sintomas clínicos. A SII tipicamente manifesta-se entre 20-40 anos de idade e há predominância significativa do sexo feminino. A variabilidade nos critérios de diagnóstico dificulta o estabelecimento da incidência, mas as *taxas de prevalência relatadas em países desenvolvidos são tipicamente entre 5-10%*. Em pacientes com diarreia, devem ser excluídos colite microscópica, doença celíaca, giardíase, intolerância à lactose, supercrescimento bacteriano no intestino delgado, má absorção de sais biliares, câncer de cólon e doença inflamatória intestinal (embora a SII seja comum em pacientes com doença inflamatória intestinal). O prognóstico para SII está mais intimamente relacionado com a duração dos sintomas, com duração mais longa correlacionando-se com probabilidade reduzida de melhora.

Colite Microscópica

A *colite microscópica* engloba duas entidades: a *colite colagenosa* e a *colite linfocítica*. Essas doenças idiopáticas manifestam-se com diarreia crônica, não sanguinolenta, aquosa, sem perda de peso. Os achados de estudos radiológicos e endoscópicos geralmente são normais. A colite colagenosa, que ocorre principalmente em mulheres de meia-idade e mais velhas, é caracterizada pela presença de uma camada de colágeno denso, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e infiltrado inflamatório misto dentro da lâmina própria. A colite linfocítica é histologicamente semelhante, mas a camada de colágeno subepitelial é de espessura normal, e o aumento de linfócitos intraepiteliais pode ser maior, frequentemente superior a um linfócito T por cinco colonócitos. A colite linfocítica está associada às doenças celíaca e autoimune, incluindo tireoidite, artrite e gastrite autoimune ou linfocítica.

Doença do Enxerto Versus *Hospedeiro*

A doença do enxerto *versus* hospedeiro ocorre após transplante de células-tronco hematopoiético alogênico. O intestino delgado e o cólon estão envolvidos na maioria dos casos. Embora a doença do enxerto *versus* hospedeiro seja secundária ao visar antígenos em células epiteliais do receptor por células T do doador, o infiltrado linfocítico na lâmina própria é geralmente escasso. A apoptose epitelial, especialmente de células das criptas, é o achado histológico mais comum. A doença do enxerto *versus* hospedeiro intestinal frequentemente manifesta-se como diarreia aquosa.

RESUMO

Diarreia Disabsortiva

- A diarreia pode ser caracterizada como *secretora*, *osmótica*, *disabsortiva* ou *exsudativa*.
- A má absorção associada à fibrose cística é resultado de *insuficiência pancreática* (ou seja, enzimas digestivas pancreáticas inadequadas) e *degradação luminal deficiente* de nutrientes.
- A *doença celíaca* é uma enteropatia imunomediada desencadeada pela ingestão de grãos que contêm glúten. A diarreia disabsorptiva na doença celíaca é causada pela *perda de área de superfície da borda em escova* e, possivelmente, maturação de enterócito deficiente como resultado de dano epitelial imunomediado.
- A *deficiência de lactase* provoca *diarreia osmótica* devido à incapacidade de degradar ou absorver a lactose.
- A *síndrome do intestino irritável* (SII) é caracterizada por dor abdominal crônica, recidivante, distensão abdominal e alterações do funcionamento do intestino. A patogenia não é bem definida.
- As duas formas de colite microscópica, *colite colagenosa* e *colite linfocítica*, causam diarreia aquosa crônica. Os intestinos são macroscopicamente normais e as doenças são identificadas por suas características histológicas.

Enterocolite Infecciosa

A enterocolite pode manifestar-se com ampla gama de sinais e sintomas, como diarreia, dor abdominal, urgência, desconforto perianal, incontinência urinária e hemorragia. Esse problema global é responsável por mais de 12.000 mortes por dia entre as crianças em países em desenvolvimento e metade de todas as mortes antes dos cinco anos em todo o mundo. Infecções bacterianas, como *Escherichia coli* enterotoxigênica, frequentemente são responsáveis, mas os patógenos mais comuns variam com a idade, a nutrição e o estado imunológico do hospedeiro, bem como com influências ambientais (Tabela 14-4). Por exemplo, as epidemias de cólera são comuns em áreas com saneamento precário, como resultado de medidas de saúde pública inadequadas ou como consequência de desastres naturais (p. ex., o terremoto do Haiti de 2010) ou guerra. A diarreia infecciosa pediátrica, que pode resultar em desidratação grave e acidose metabólica, geralmente é causada por vírus entéricos. Um resumo das características de epidemiologia e clínica de

Tabela 14-4 Características de Enterocolites Bacterianas

Tipo de Infecção	Geografia	Reservatório	Transmissão	Epidemiologia	Locais GI Acometidos	Sintomas	Complicações
Cólera	Índia, África	Molusco	Fecal-oral, água	Esporádica, endêmica, epidêmica	Intestino delgado	Diarreia aquosa grave	Desidratação, desequilíbrio eletrolítico
Campylobacter spp.	Países desenvolvidos	Galinhas, carneiros, porcos, gado	Aves, leite, outros alimentos	Esporádico; crianças, viajantes	Cólon	Diarreia aquosa ou sanguinolenta	Artrite, síndrome de Guillain-arré
Shigelose	Países desenvolvidos	Seres humanos	Fecal-oral, comida, água	Crianças	Cólon esquerdo, íleo	Diarreia sanguinolenta	Síndrome hemolítico-urêmica da artrite reativa
Salmonelose	Em todo o mundo	Aves, animais de fazenda, répteis	Carne, aves, ovos, leite	Crianças, idosos	Cólon e intestino delgado	Diarreia aquosa ou sanguinolenta	Sepse
Febre entérica (tifoide)	Índia, México, Filipinas	Seres humanos	Fecal-oral, água	Crianças, adolescentes, viajantes	Intestino delgado	Diarreia sanguinolenta, febre	Infecção crônica, estado do portador, encefalopatia, miocardite
Yersinia spp.	Norte e centro da Europa	Porcos	Carne de porco, leite, água	Casos aglomerados	Íleo, apêndice, cólon direito	Dor abdominal, febre, diarreia	Autoimune, p. ex., artrite reativa
Escherichia coli							
Enterotoxigênica (ETEC)	Países desenvolvidos	Desconhecida	Alimentos, fecal-oral	Lactentes, adolescentes, viajantes	Intestino delgado	Diarreia aquosa grave	Desidratação, desequilíbrios eletrolíticos
Êntero-hemorrágica (EHEC)	Em todo o mundo	Disseminada, inclui gado	Carne de vaca, leite, produz	Esporádica e endêmica	Cólon	Diarreia sanguinolenta	Síndrome hemolítico-urêmica
Enteroinvasiva (EIEC)	Países desenvolvidos	Desconhecida	Queijo, outros alimentos, água	Crianças em tenra idade	Cólon	Diarreia sanguinolenta	Desconhecido
Enteroagregativa (EAEC)	Em todo o mundo	Desconhecida	Desconhecido	Crianças, adultos, viajantes	Cólon	Diarreia não sanguinolenta, afebril	Precariamente definido
Colite pseudomembranosa (*C. difficile*)	Em todo o mundo	Seres humanos, hospitais	Antibióticos possibilitam emergência	Imunossuprimidos, tratados com antibióticos	Cólon	Diarreia aquosa, febre	Recidiva, megacólon tóxico
Doença de Whipple	Rural > urbano	Desconhecido	Desconhecido	Raro	Intestino delgado	Má absorção	Artrite, doença do SNC
Infecção micobacteriana	Em todo o mundo	Desconhecido	Desconhecido	Imunossuprimido	Intestino delgado	Má absorção, diarreia, febre	Pneumonia, infecção em outros locais

GI, gastrointestinal; SNC, sistema nervoso, central.

causas selecionadas de enterocolite bacteriana é apresentado na Tabela 14-4. Enterocolites representativas bacterianas, virais e parasíticas são discutidas adiante.

Cólera

Os microrganismos *Vibrio cholerae* são bactérias gram-negativas em formato de vírgula que causam cólera, uma doença que era endêmica no Vale do Ganges, na Índia e em Bangladesh. O *V. cholerae* é transmitido principalmente por água potável contaminada. No entanto, também pode estar presente em alimentos, e causa raros casos de doença associada a mariscos. Há uma variação sazonal acentuada na maioria dos climas devido ao rápido crescimento de bactérias *Vibrio* em temperaturas mornas; os únicos reservatórios animais são crustáceos e plânctons. Relativamente poucos sorotipos de *V. cholerae* são patogênicos, mas outras espécies de *Vibrio* também podem causar doenças.

PATOGENIA

Apesar da diarreia grave, os organismos *Vibrio* são não invasivos e permanecem dentro do lúmen intestinal. Proteínas flagelares, que estão envolvidas na motilidade e fixação, são necessárias para a colonização bacteriana eficiente, e uma metaloproteinase secretada que também tem atividade de hemaglutinina é importante para o desprendimento bacteriano e a eliminação nas fezes. No entanto, é a **enterotoxina pré-formada**, a toxina da cólera, que causa a doença. A toxina, que é composta por cinco subunidades B que direcionam a endocitose e uma única subunidade A ativa, é distribuída para o retículo endoplasmático por **transporte retrógrado**. Um fragmento da subunidade A é transportado da luz do retículo endoplasmático até o citosol, onde interage com fatores de ribosilação de ADP citosólico em ribosilato e ativa a proteína G $G_{S\alpha}$. Isso estimula a adenilato-ciclase, e os aumentos resultantes em monofosfato de adenosina cíclico intracelular (cAMP) abrem o regulador de condutância transmembranar de fibrose cística epitelial (CFTR), que libera íons cloreto na luz. A absorção de sódio e bicarbonato também é reduzida. O acúmulo desses íons cria um gradiente osmótico que atrai água para dentro do lúmen, levando a **diarreia secretora** maciça. Notavelmente, amostras para biópsia da mucosa mostram apenas alterações morfológicas mínimas.

Características Clínicas

Muitas pessoas mais expostas são assintomáticas ou sofrem apenas diarreia leve. Aquelas com doença grave têm início abrupto de diarreia aquosa e vômitos após um período de incubação de 1-5 dias. A taxa de produção de fezes diarreicas pode atingir 1 L por hora, levando a desidratação, hipotensão, desequilíbrios eletrolíticos, cãibras musculares, anúria, choque, perda de consciência e morte. A maioria das mortes ocorre nas primeiras 24 horas após a apresentação. Embora a taxa de mortalidade para a cólera grave seja de 50-70% sem tratamento, a substituição do líquido pode salvar mais de 99% dos pacientes.

Enterocolite por Campylobacter

Campylobaeter jejuni é o mais comum patógeno bacteriano entérico nos países desenvolvidos e uma causa importante de diarreia do viajante. A maioria das infecções está associada à ingestão de frango impropriamente cozido, mas surtos também podem ser causados por leite não pasteurizado ou água contaminada.

PATOGENIA

A patogenia da infecção por *Campylobacter* permanece mal definida, mas quatro propriedades de virulência principais contribuem: mobilidade, aderência, produção de toxinas e invasão. Os flagelos possibilitam que o *Campylobacter* seja móvel. Isso facilita a aderência e a colonização, que também são necessários para invasão da mucosa. As citotoxinas que causam dano epitelial e uma enterotoxina semelhante à da cólera também são liberadas por alguns *C. jejuni* isolados. A **disenteria** geralmente está associada a invasão e só ocorre com pequena minoria de cepas de *Campylobacter*. Ocorre **febre entérica** quando as bactérias proliferam dentro da lâmina própria e linfonodos mesentéricos.

A infecção por *Campylobacter* pode resultar em artrite reativa, principalmente em pacientes com HLA-B27. Outras complicações extraintestinais, incluindo eritema nodoso e síndrome de Guillain-Barré, uma paralisia flácida causada por inflamação autoimune induzida por nervos periféricos, não são ligadas à HLA. Felizmente, a síndrome de Guillain-Barré desenvolve-se em 0,1% ou menos de pessoas infectadas com *Campylobacter*.

MORFOLOGIA

Campylobacter, Shigella, Salmonella e muitas outras infecções bacterianas, como ***Yersinia*** e ***E. coli***, induzem uma histopatologia semelhante, denominada **colite aguda autolimitada**, e esses agentes patogênicos não podem ser confiavelmente distinguidos por biópsia de tecido. Assim, o diagnóstico específico é primariamente por cultura de fezes. A histologia da colite autolimitada aguda inclui lâmina própria proeminente e infiltrados de neutrófilos intraepiteliais (Fig. 14-23, A); **criptite** (infiltração de neutrófilos das criptas) e **abscessos da cripta** (criptas com acúmulos de neutrófilos luminais) também podem estar presentes. A preservação da arquitetura da cripta na maioria dos casos de colite autolimitada aguda é útil para distinguir essas infecções da doença inflamatória do intestino (Fig. 14-23, B).

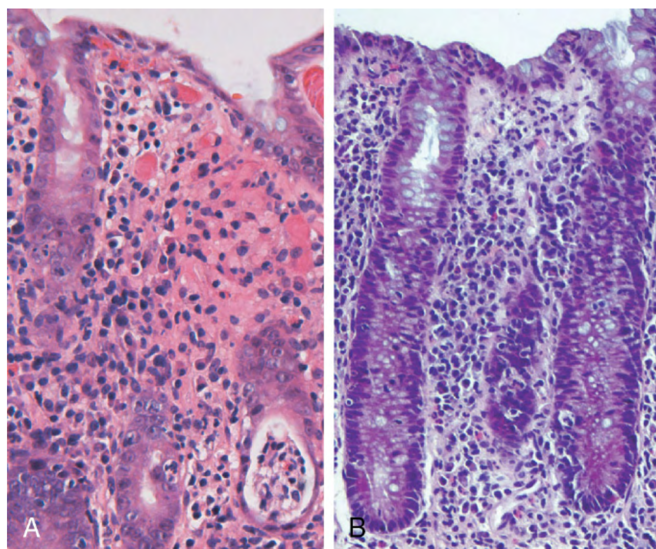


Figura 14-23 Enterocolite bacteriana. **A**, Infecção por *Campylobacter jejuni* produz colite aguda, autolimitada. Os neutrófilos podem ser observados dentro do epitélio de superfície e das criptas, e um abscesso na cripta está presente na área *inferior à direita*. **B**, Infecção enteroinvasiva por *E. coli* é semelhante a outras colites agudas, autolimitadas. Observe a manutenção da arquitetura e espaçamento normal da cripta, apesar de neutrófilos intraepiteliais abundantes.

Características Clínicas

A ingestão de somente 500 microrganismos de *C. jejuni* pode causar doença após um período de incubação de até oito dias. Diarreia aquosa, aguda ou com início após um pródromo semelhante à gripe, é a manifestação principal e há desenvolvimento de disenteria em 15-50% dos pacientes. Os pacientes podem disseminar as bactérias durante um mês ou mais após a resolução clínica. A doença é autolimitada e, portanto, antibioticoterapia geralmente não é necessária. O diagnóstico é principalmente por cultura de fezes, uma vez que as alterações histológicas não são específicas para a colite por *Campylobacter*.

Shigelose

Os microrganismos *Shigella* são bacilos gram-negativos anaeróbios não encapsulados, não móveis, facultativos. Embora os seres humanos sejam o único reservatório conhecido, a *Shigella* continua sendo uma das causas mais comuns de diarreia sanguinolenta. Estima-se que ocorram 165 milhões de casos anualmente no mundo. As *Shigellae* são altamente transmissíveis pela via fecal-oral ou através da ingestão de água e alimentos contaminados; a *dose infecciosa é de menos de 100 organismos*, e cada grama de fezes contém até 10^9 organismos durante as fases agudas da doença.

Nos Estados Unidos e Europa, as crianças em creches, trabalhadores migrantes, viajantes para países em desenvolvimento e moradores de asilos são mais comumente afetados. A maioria das infecções associadas à *Shigella* e das mortes ocorre em crianças menores de cinco anos de idade; em países em que a *Shigella* é endêmica, é responsável por aproximadamente 10% de todos os casos de doença diarreica pediátrica e até 75% das mortes por diarreia.

PATOGENIA

Os organismos *Shigella* são resistentes ao ambiente ácido hostil do estômago, o que explica parcialmente a dose infecciosa muito baixa. Uma vez no intestino, os organismos são retomados por células epiteliais M (*microfold*), que são especializadas para amostragem e absorção de antígenos luminais. Após proliferação intracelular, as bactérias escapam para a lâmina própria. Essas bactérias, em seguida, infectam células epiteliais do intestino delgado e do cólon através das membranas basolaterais, que expressam receptores bacterianos. Alternativamente, as *shigellae* luminais podem modular diretamente as junções íntimas epiteliais a expor receptores bacterianos basolaterais. Estes últimos são em parte mediados por proteínas de virulência, sendo que alguns deles são diretamente injetados no citoplasma do hospedeiro por um sistema de secreção do tipo III. Alguns sorotipos de *Shigella disenteriae* também liberam a toxina Shiga Stx, que inibe a síntese proteica eucariótica e causa a morte da célula hospedeira.

MORFOLOGIA

Infecções por *Shigella* são mais proeminentes no cólon esquerdo, mas o íleo também pode estar envolvido, talvez refletindo a abundância de células M no epitélio que recobre as placas de Peyer. A aparência histológica em casos iniciais é semelhante à de outras colites agudas autolimitadas. Em casos mais graves, a mucosa é hemorrágica e ulcerada, e pode haver presença de pseudomembranas. Talvez por causa do tropismo para células M, úlceras de aparência aftosa semelhantes às observadas na doença de Crohn também podem ocorrer. O potencial para confusão com doença inflamatória crônica do intestino é substancial, especialmente se houver distorção da arquitetura da cripta. A confirmação da infecção por *Shigella* exige cultura de fezes.

Características Clínicas

Após um período de incubação de 1-7 dias, a *Shigella* provoca doença autolimitada caracterizada por cerca de seis dias de diarreia, febre e dor abdominal. A diarreia inicialmente aquosa progride para uma fase disentérica em aproximadamente 50% dos pacientes, e os sintomas constitucionais podem persistir por até um mês. Uma apresentação subaguda também pode se desenvolver em uma minoria de adultos. O tratamento com antibióticos reduz a evolução clínica e a duração de tempo em que os microrganismos são eliminados nas fezes, mas os medicamentos antidiarreicos são contraindicados porque podem prolongar os sintomas, atrasando a depuração bacteriana.

As complicações da infecção por *Shigella* são incomuns e incluem *artrite reativa*, uma tríade de artrite estéril, uretrite e conjuntivite, que afeta preferencialmente homens positivos para HLA-B27 entre 20-40 anos de idade. A síndrome urêmica hemolítica, que tipicamente está associada à *Eschirichia coli êntero-hemorrágica* (ECHE), também pode ocorrer após a infecção com *shigellae* que secretam toxina Shiga.

Escherichia coli

Escherichia coli são bacilos gram-negativos que colonizam o trato GI saudável; a maioria é não patogênica, mas um subconjunto causa doença humana. Estes últimos são classificados de acordo com a morfologia, o mecanismo de patogenia e o comportamento *in vitro* (Tabela 14-4). Aqui resumimos seus mecanismos patogênicos:

- **Microrganismos *E. coli* enterotoxigênicos (ECET)** são a principal causa da diarreia do viajante e estão disseminados por via fecal-oral. Eles expressam uma toxina lábil ao calor (TL) que é semelhante à toxina da cólera e uma toxina estável ao calor (ST) que aumenta o GMPc intracelular com efeitos semelhantes às elevações de cAMP causadas por TL.
- **Microrganismos *E. coli* êntero-hemorrágicos (ECEH)** são categorizados como sorotipos O157:H7 e não O157:H7. Surtos de *E. coli* O157:H7 em países desenvolvidos foram associados ao consumo de carne moída, leite e vegetais inadequadamente cozidos. Os sorotipos O157:H7 e não O157:H7 produzem toxinas semelhantes à Shiga e podem causar disenteria. Eles também podem dar origem à síndrome hemolítico-urêmica (Capítulo 13).
- **Microrganismos *E. coli* enteroinvasivos (ECEI)** assemelham-se à *Shigella* bacteriologicamente, mas não produzem toxinas. Eles invadem as células epiteliais do intestino e produzem diarreia sanguinolenta.
- **Microrganismos *E. coli* enteroagregativos (ECEA)** se anexam a enterócitos por fímbrias de aderência. Embora produzam toxinas TL e semelhantes à Shiga, o dano histológico é mínimo.

Salmonelose

Espécies de *Salmonella*, que são membros da família Enterobacteriaceae de bacilos gram-negativos, são divididos em *Salmonella*

typhi, o agente causador da febre tifoide (discutido na próxima seção) e cepas de *Salmonella* não tifoide que causam gastrenterite. Infecção por *Salmonella* não tifoide geralmente é causada por *Salmonella enteritidis*; mais de um milhão de casos ocorrem a cada ano nos Estados Unidos, que resultam em 2.000 mortes; a prevalência é ainda maior em muitos outros países. A infecção é mais comum em crianças em tenra idade e idosos, com pico de incidência no verão e outono. A transmissão geralmente é através de contaminação alimentar, especialmente carne, aves, ovos e leite crus ou mal passados.

PATOGENIA

Muito poucos microrganismos viáveis de *Salmonella* são necessários para causar infecção, e a ausência de ácido gástrico, tal como em pessoas com gastrite atrófica ou naquelas sob tratamento com supressão de ácido, reduz ainda mais o inóculo necessário. As *Salmonellae* possuem **genes de virulência que codificam um sistema de secreção tipo III** capazes de transferir as proteínas bacterianas para células M e enterócitos. As proteínas transferidas ativam GTPases Rho de células hospedeiras, desencadeando assim um rearranjo de actina e captação bacteriana em fagossomos onde as bactérias podem crescer. As salmonelas também secretam uma molécula que induz a liberação de um eicosanoide quimioatraente que leva neutrófilos para a luz e potencializa a lesão da mucosa. Coproculturas são essenciais para o diagnóstico.

Febre Tifoide

A febre tifoide, também chamada de febre entérica, é causada por *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi*. Acomete até 30 milhões de pessoas em todo o mundo a cada ano. A infecção por *S. typhi* é mais comum em áreas endêmicas, onde as crianças e adolescentes são mais frequentemente afetados. Por outro lado, *S. paratyphi* predomina em viajantes e naqueles que vivem em países desenvolvidos. Os seres humanos são o único reservatório para *S. typhi* e *S. paratyphi*, e a transmissão ocorre de pessoa para pessoa ou através de alimentos ou água contaminados. A colonização da vesícula biliar pode estar associada a cálculos biliares e a um estado de portador crônico. A infecção aguda está associada a anorexia, dor abdominal, distensão abdominal, náuseas, vômitos e diarreia sanguinolenta seguida por uma fase assintomática curta que dá lugar a bacteremia e febre com sintomas semelhantes à gripe. É durante essa fase que a detecção de organismos por hemocultura pode levar a tratamento antibiótico e evitar maior progressão da doença. Sem esse tratamento, a fase febril é seguida por até duas semanas de febre alta contínua com sensibilidade abdominal, que pode imitar a apendicite. *Manchas rosadas*, lesões maculopapulosas eritematosas pequenas, são observadas no tórax e abdome. A disseminação sistêmica pode causar *complicações extraintestinais*, como encefalopatia, meningite, convulsões, endocardite, miocardite, pneumonia e colecistite. Pacientes com doença falciforme são particularmente suscetíveis a osteomielite por *Salmonella*.

Tal como *S. enteritidis*, *S. typhi* e *S. paratyphi* são apreendidas pelas células M e em seguida incorporadas por células mononucleares no tecido linfoide subjacente. Assim, a infecção provoca aumento das placas de Peyer no íleo terminal que se apresentam como elevações semelhantes a platôs de até 8 cm de diâmetro. O destacamento da mucosa cria úlceras ovais orientadas ao longo do eixo do íleo. No entanto, ao contrário de *S. enteritidis, S. typhi e S. paratyphi* podem se disseminar através dos vasos linfáticos e sanguíneos. Isso provoca hiperplasia reativa de linfonodos de drenagem, em que há acúmulo de fagócitos contendo bactérias. Além disso, o baço fica aumentado e macio, com polpa vermelha pálida, marcações foliculares obliteradas e hiperplasia proeminente de fagócito. Focos pequenos distribuídos aleatoriamente de necrose do parênquima com agregados de macrófagos, denominados *nódulos tifoides*, também estão presentes no fígado, medula óssea e linfonodos.

Colite Pseudomembranosa

A colite pseudomembranosa, geralmente causada por *Clostridium difficile*, é também conhecida como colite associada a antibióticos ou diarreia associada a antibióticos. Estes últimos termos aplicam-se à diarreia que se desenvolve durante ou após um curso de terapia com antibióticos e pode ser causada por *C. difficile*, bem como por *Salmonella*, *C. perfringens* tipo A ou *S. aureus*. No entanto, os dois últimos organismos produzem enterotoxinas e são agentes comuns de intoxicação alimentar. Eles não causam pseudomembranas. O rompimento da microbiota normal do cólon pelos antibióticos possibilita o supercrescimento de *C. difficile*. As toxinas liberadas pelo *C. difficile* causam ribosilação de GTPases pequenas, como Rho, e levam ao rompimento do citoesqueleto epitelial, à perda da barreira da junção íntima, à liberação de citocinas e à apoptose.

MORFOLOGIA

Colite associada a *C. difficile* totalmente desenvolvida é acompanhada pela formação de **pseudomembranas** (Fig. 14-24, A), composta por uma camada aderente de células inflamatórias e detritos em locais de lesão da mucosa do cólon. O epitélio de superfície é desnudado, e a lâmina própria superficial contém denso infiltrado de neutrófilos e trombos ocasionais de fibrina dentro de capilares. Criptas danificadas são distendidas por um exsudato mucopurulento que "erupciona" para a superfície em reminiscência semelhante a um vulcão (Fig. 14-24, B).

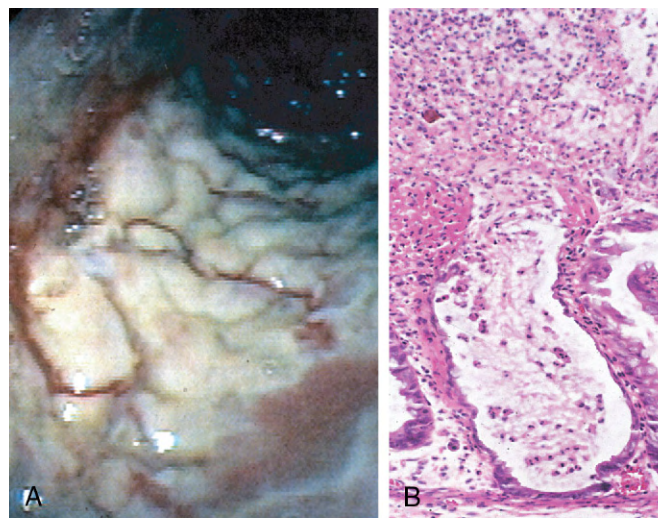


Figura 14-24 Colite por *Clostridium difficile*. **A**, O cólon é revestido por pseudomembranas castanhas compostas de neutrófilos, células epiteliais mortas e restos inflamatórios (visão endoscópica). **B**, O padrão típico de neutrófilos saindo de uma cripta é reminiscência de uma erupção vulcânica.

Características Clínicas

Além da exposição aos antibióticos, fatores de risco para colite associada a *C. difficile* incluem idade avançada, hospitalização e imunossupressão. O microrganismo é particularmente prevalente nos hospitais; até 20% dos adultos hospitalizados são colonizados por *C. difficile* (uma taxa 10 vezes maior do que na população geral), mas a maioria dos pacientes colonizados está livre da doença. Pessoas com colite associada a *C. difficile* apresenta febre, leucocitose, dor abdominal, cólicas, hipoalbuminemia, diarreia aquosa e desidratação. Leucócitos fecais e sangue oculto podem estar presentes, mas a diarreia grandemente sanguinolenta é rara. O diagnóstico de colite associada a *C. difficile* geralmente é realizado por detecção de toxina *C. difficile*, em vez de cultura, e é sustentada pelos resultados histopatológicos típicos. Esquemas de metronidazol ou vancomicina geralmente são tratamentos eficazes, mas cepas resistentes a antibióticos e hipervirulentas de *C. difficile* são cada vez mais comuns, e a infecção pode recorrer em pacientes de risco.

Norovírus

O norovírus, anteriormente conhecido como vírus semelhante ao Norwalk, é um agente comum de gastrenterite infecciosa não bacteriana. O norovírus provoca cerca de metade de todos os surtos de gastrenterites em todo o mundo e é uma causa comum de gastrenterite esporádica nos países desenvolvidos. Os surtos locais geralmente estão relacionados com a água ou alimentos contaminados, mas a transmissão interpessoal é subjacente aos casos mais esporádicos. As infecções se espalham com facilidade em escolas, hospitais e casas de repouso e, mais recentemente, em navios de cruzeiro. Após um período de incubação curto, as pessoas acometidas desenvolvem náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. As alterações morfológicas da biópsia são inespecíficas. A doença é autolimitada.

Rotavírus

O rotavírus encapsulado infecta 140 milhões de pessoas e causa um milhão de mortes a cada ano, tornando o rotavírus *a causa mais comum de diarreia infantil e mortes relacionadas com diarreia em todo o mundo.* Crianças entre 6-24 meses de idade são mais vulneráveis. A proteção nos primeiros seis meses de vida é provavelmente devida à presença de anticorpos antirrotavírus no leite materno, enquanto a proteção após os dois anos de idade é devida à imunidade que se desenvolve após a primeira infecção. Surtos em hospitais e creches são comuns, e a infecção se espalha facilmente; o inóculo infectante mínimo estimado é de apenas 10 partículas virais. *O rotavírus infecta seletivamente e destrói enterócitos maduros (absortivos) do intestino delgado, e a superfície da vilosidade é repovoada por células secretoras imaturas*. Essa mudança na capacidade funcional resulta na perda da função de absorção e secreção total de água e eletrólitos que é composta por diarreia osmótica decorrente de absorção incompleta de nutrientes. Assim como o norovírus, o rotavírus produz infecção clinicamente aparente após um período de incubação curto, manifestado por vômitos e diarreia aquosa durante vários dias. Atualmente há vacinas disponíveis, e a sua utilização está começando a mudar a epidemiologia da infecção por rotavírus. Por motivos desconhecidos, as vacinas orais contra o rotavírus têm sido menos eficazes nos países em desenvolvimento, onde elas são mais necessárias.

Doenças Parasitárias

Embora os vírus e bactérias sejam os patógenos entéricos predominantes nos Estados Unidos, doenças parasitárias e infecções causadas por protozoários acometem mais da metade da população do mundo em uma base crônica ou recorrente. O intestino delgado pode abrigar até 20 espécies de parasitas, incluindo nematódeos, como vermes *Ascaris* e *Strongyloides*; ancilostomídeos e enteróbios; cestódeos, incluindo platelmintos e tênias; trematódeos, ou vermes; e protozoários.

- *Ascaris lumbricoides.* Esse nematódeo infecta mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo como resultado de contaminação fecal-oral humana. Ovos ingeridos eclodem no intestino, e as larvas penetram a mucosa intestinal. Daí as larvas migram através da circulação esplâncnica para o fígado, criando abscessos hepáticos, e depois através da circulação sistêmica até o pulmão, onde podem causar pneumonite por *Ascaris*. Neste último caso, as larvas migram até a traqueia, são engolidas e chegam novamente no intestino amadurecendo para vermes adultos.
- *Strongyloides*. As larvas de *Strongyloides* vivem em solo de terra contaminada com fezes e podem penetrar a pele íntegra. Elas migram através dos pulmões para a traqueia, de onde são engolidas e depois amadurecem em vermes adultos no intestino. Ao contrário de outros vermes intestinais, que precisam de um ovo ou estágio larval fora do ser humano, os ovos de *Strongyloides* podem eclodir dentro do intestino e liberar larvas que penetram na mucosa, criando um ciclo vicioso denominado autoinfecção. Assim, a infecção por *Strongyloides* pode persistir durante a vida, e indivíduos imunodeprimidos podem desenvolver infecções mais devastadoras.
- *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*. Esses ancilostomídeos infectam um bilhão de pessoas em todo o mundo e causam morbidade significativa. A infecção é iniciada por penetração larval através da pele. Após o desenvolvimento posterior nos pulmões, as larvas migram para a traqueia e são deglutidas. Uma vez no duodeno, as larvas amadurecem, e os vermes adultos fixam-se à mucosa, sugam o sangue e se reproduzem. A ancilostomíase é a principal causa de anemia ferropriva no mundo em desenvolvimento.
- *Giardia lamblia*. Esse protozoário flagelado, também conhecido como *Giardia duodenalis* ou *Giardia intestinalis*, é responsável pela *infecção patogênica parasitária mais comum em seres humanos* e é transmitido por água ou alimento contaminados com fezes. A infecção pode ocorrer após a ingestão de apenas 10 cistos. Pelo fato de os cistos serem resistentes ao cloro, os microrganismos de *Giardia* são endêmicos em abastecimento público e rural de água não filtrada. No ambiente ácido do estômago, a excistação ocorre e os trofozoítos são liberados. As respostas do IgA secretor e do IL-6 da mucosa são importantes para a limpeza de infecções por *Giardia*, e pessoas imunossuprimidas, agamaglobulinêmicas ou desnutridas geralmente são gravemente acometidas. A *Giardia* escapa da depuração imune através da modificação contínua do principal antígeno de superfície, proteína de superfície variante, e pode persistir por meses ou anos enquanto causa sintomas intermitentes. A infecção por *Giardia* diminui a expressão de enzimas da borda em escova, incluindo a lactase, e produz danos a microvilosidades e apoptose de células epiteliais do intestino delgado. Os trofozoítos de *Giardia* são não invasivos e podem ser identificados em amostras de biópsia duodenal por sua forma típica de pera. A giardíase é clinicamente caracterizada por diarreia aguda ou crônica e pode resultar em má absorção.

RESUMO

Enterocolite Infecciosa

- O *Vibrio cholerae* secreta uma toxina pré-formada que provoca secreção maciça de cloreto. A água segue o gradiente osmótico resultante, levando a *diarreia secretória*.
- *Campylobaeter jejuni* é o patógeno entérico bacteriano mais comum nos países desenvolvidos e também causa diarreia do viajante. A maioria dos isolados é não invasiva. *Salmonella* e *Shigella* spp. são invasivos e associados a diarreia sanguinolenta exsudativa (disenteria). Infecção por *Salmonella* é uma causa comum de intoxicação alimentar. *S. typhi* pode causar doença sistêmica (febre tifoide).
- A colite pseudomembranosa é muitas vezes desencadeada por antibioticoterapia que perturba a microbiota normal e possibilita que *C. difficile* colonize e cresça. O microrganismo libera toxinas que alteram a função epitelial. A resposta inflamatória associada inclui erupções típicas semelhantes a um vulcão de neutrófilos de criptas colônicas que se espalham formando pseudomembranas mucopurulentas.
- O *rotavírus* é a causa mais comum de diarreia infantil grave e de mortalidade por diarreia no mundo. A diarreia é secundária à perda de enterócitos maduros, resultando em má absorção, bem como secreção.
- Infecções *parasitárias e por protozoários* afetam mais da metade da população do mundo em uma base crônica ou recorrente

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Diverticulite do Sigmoide

Em geral, doença diverticular refere-se a evaginações pseudodiverticulares adquiridas da mucosa e submucosa do cólon. Esses *divertículos do cólon* são raros em pessoas com menos de 30 anos de idade, mas a prevalência aproxima-se de 50% na população adulta ocidental acima de 60 anos de idade. Os divertículos geralmente são múltiplos, e a condição é chamada de *diverticulose*. Essa doença é muito menos comum no Japão e países não industrializados, provavelmente devido a diferenças na dieta.

PATOGENIA

Os divertículos colônicos tendem a desenvolver-se sob condições de elevada pressão intraluminal no cólon sigmoide. Isso é facilitado pela estrutura única da camada muscular própria do cólon, onde os nervos, os vasos retos arteriais e as suas bainhas de tecido conjuntivo penetram o revestimento interior do músculo circular criando descontinuidades na parede do músculo. Em outras partes do intestino, essas lacunas são reforçadas pela camada longitudinal externa da muscular própria, mas no cólon essa camada muscular é descontínua, sendo reunida em três faixas denominadas ***taeniae coli***. Altas pressões luminais podem ser geradas por contrações peristálticas exageradas, com sequestração espasmódica dos segmentos intestinais que podem ser exacerbados por dietas de baixo teor de fibra, o que reduz o volume das fezes.

MORFOLOGIA

Anatomicamente, divertículos do cólon são evaginações pequenas, semelhantes a frascos, geralmente de 0,5-1 cm de diâmetro, que ocorrem em distribuição regular entre as *taeniae coli* (Fig. 14-25, A). Eles são mais comuns no cólon sigmoide, mas outras regiões do cólon podem ser afetadas em casos graves. Como os divertículos são compressíveis, facilmente esvaziados de conteúdos fecais e frequentemente circundados por **apêndices epicloicos** que contêm gordura sobre a superfície do cólon, podem ser perdidos na inspeção casual. Os divertículos colônicos têm parede fina composta de mucosa achatada ou atrófica, submucosa comprimida e muscular própria atenuada — com frequência, este último componente está totalmente ausente (Fig. 14-30, B e C). Hipertrofia da camada circular da muscular própria no segmento do intestino afetado é comum. A obstrução dos divertículos leva a alterações inflamatórias, produzindo **diverticulite** e peridiverticulite. Como a parede do divertículo é suportada apenas pela muscular da mucosa e uma fina camada de tecido adiposo subseroso, inflamação e aumento da pressão dentro de um divertículo obstruído pode levar a **perfuração**. Com ou sem perfuração, diverticulite recorrente pode causar colite segmentar, espessamento fibrótico na parede do cólon e em torno dela ou formação de estenose. A perfuração pode levar à formação de abscessos pericolônicos, desenvolvimento de tratos sinusais e, ocasionalmente, peritonite.

Características Clínicas

A maioria das pessoas com doença diverticular permanece assintomática ao longo da vida. Cerca de 20% daquelas acometidas desenvolvem queixas, como cólicas intermitentes, desconforto abdominal inferior contínuo, obstipação e diarreia. Estudos

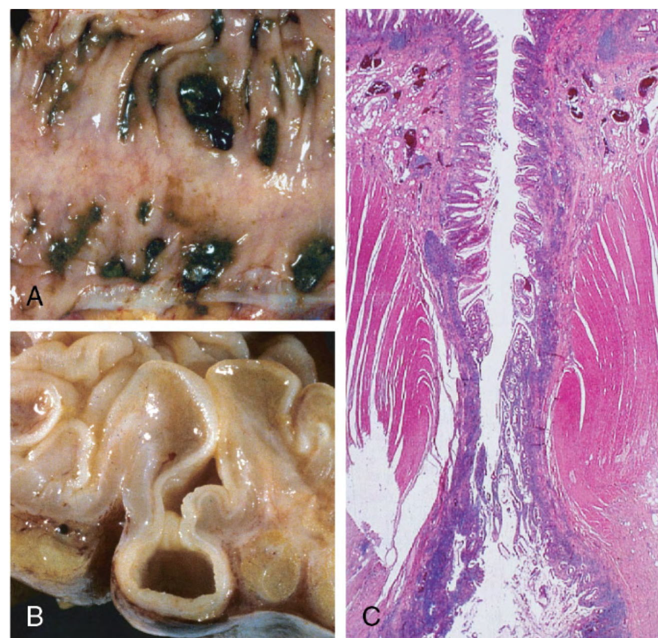


Figura 14-25 Doença diverticular sigmoide. **A**, Divertículos preenchidos com fezes são regularmente organizados. **B**, Corte transversal mostrando evaginação de mucosa sob a muscular própria. **C**, Fotomicrografia em pequeno aumento de um divertículo sigmoide mostrando protrusão da mucosa e submucosa através da muscular própria.

longitudinais mostraram que, embora os divertículos possam regredir no início de seu desenvolvimento, eles frequentemente tornam-se mais numerosos e maiores ao longo do tempo. Não se sabe se uma dieta rica em fibras impede essa progressão ou protege contra a diverticulite. Mesmo quando ocorre diverticulite, na maioria das vezes ela desaparece espontaneamente ou após tratamento com antibióticos, e relativamente poucos pacientes necessitam de intervenção cirúrgica.

RESUMO

Diverticulite do Sigmoide

- *Doença diverticular* do cólon sigmoide é comum em populações ocidentais acima dos 60 anos de idade. Fatores etiológicos contribuintes incluem dietas com baixo teor de fibras, espasmo do cólon e anatomia exclusiva do cólon. A inflamação dos divertículos, *diverticulite*, acomete uma minoria de pessoas com *diverticulose*, mas pode causar perfuração na sua forma mais grave.

Doença Inflamatória Intestinal

A *doença inflamatória intestinal* (DII) é uma condição crônica resultante da ativação imune inadequada da mucosa. A DII engloba duas entidades principais, a *doença de Crohn* e a *colite ulcerativa*. A distinção entre a colite ulcerativa e a doença de Crohn é baseada, em grande parte, na distribuição de locais afetados e na expressão morfológica da doença nesses locais (Fig. 14-26; Tabela 14-5). *A colite ulcerativa está limitada ao cólon e reto, e estende-se apenas na mucosa e submucosa*. Em contrapartida, a *doença de Crohn, que também foi chamada de enterite regional (devido ao envolvimento ileal frequente), pode envolver qualquer área do trato gastrointestinal e, frequentemente, é transmural*.

Tabela 14-5 Características que Diferem entre Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

Característica	Doença de Crohn	Colite Ulcerativa
Macroscópica		
Região intestinal acometida	Íleo ± cólon	Cólon apenas
Envolvimento retal	Algumas vezes	Sempre
Distribuição	Lesões salteadas	Difusa
Estreitamento	Sim	Raro
Aparência da parede intestinal	Espessa	Fina
Inflamação	Transmural	Limitada à mucosa e submucosa
Pseudopólipos	Moderado	Acentuado
Úlceras	Profundas, semelhantes a faca	Superficial, de base ampla
Reação linfoide	Acentuada	Moderada
Fibrose	Acentuada	Branda a nenhuma
Serosite	Acentuada	Não
Granulomas	Sim (~35%)	Não
Fístulas/seios	Sim	Não
Clínicas		
Fístula perianal	Sim (na doença colônica)	Não
Má absorção de gordura/vitamina	Sim	Não
Potencial maligno	Com envolvimento colônico	Sim
Recorrência após cirurgia	Comum	Não
Megacólon tóxico	Não	Sim

NOTA: Nem todas as características podem estar presentes em um único caso.

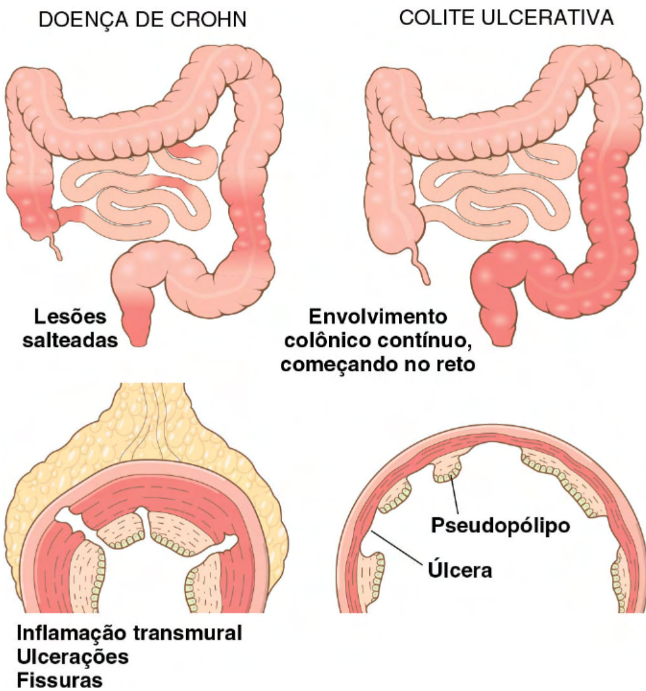


Figura 14-26 Distribuição das lesões na doença inflamatória do intestino. A distinção entre doença de Crohn e colite ulcerativa é baseada principalmente na morfologia.

Epidemiologia

Tanto a doença de Crohn como a colite ulcerativa são mais comuns em mulheres e frequentemente apresentam-se durante a adolescência ou em adultos jovens. Em países industrializados ocidentais, a DII é mais comum entre os brancos e, nos Estados Unidos, ocorre 3-5 vezes mais frequentemente entre judeus do leste europeu (asquenazi). Essa predileção é pelo menos parcialmente causada por fatores genéticos, como discutido adiante em "Patogenia". A distribuição geográfica da DII é altamente variável, mas é mais prevalente na América do Norte, norte da Europa e Austrália. A incidência mundial de DII está em ascensão e tornando-se mais comum em regiões nas quais a prevalência era historicamente baixa. A *hipótese da higiene* sugere que essas alterações na incidência estão relacionadas com as condições melhoradas de armazenamento de alimentos e diminuição da sua contaminação. Especificamente, propõe-se que uma redução da frequência das infecções entéricas devido à higiene melhorada resultou em desenvolvimento inadequado de processos regulatórios que limitam respostas imunes das mucosas no início da vida. Como resultado, a exposição de indivíduos suscetíveis a micróbios normalmente inócuos mais tarde na vida desencadeia respostas imunitárias inapropriadas que podem ser autossustentadas devido à perda de função de

barreira epitelial intestinal. Embora faltem muitos detalhes, alguns dados, como alguns dos modelos animais e a observação em seres humanos de que um episódio de gastrenterite infecciosa aguda aumenta o risco de desenvolvimento de DII, são compatíveis com a hipótese de higiene.

PATOGENIA

A(s) causa(s) de DII permanece(m) incerta(s). No entanto, **a maioria dos pesquisadores acredita que os resultados da DII resultam de uma combinação de interações errantes do hospedeiro com microbiota intestinal, disfunção epitelial intestinal e respostas imunes da mucosa aberrantes.** Essa visão é sustentada por estudos epidemiológicos, genéticos e clínicos, bem como dados de modelos laboratoriais de DII (Fig. 14-27).

- **Genética**. O risco de doença é aumentado quando há um membro da família acometido, e, na doença de Crohn, a taxa de concordância para gêmeos monozigóticos é de aproximadamente 50%. Em contrapartida, a concordância de gêmeos monozigóticos para a colite ulcerativa é de apenas 16%, sugerindo que fatores genéticos são menos dominantes nessa forma de DII.

  Análises moleculares de ligação das famílias acometidas identificaram *NOD2* (domínio de oligomerização vinculado a nucleotídeos 2) como um gene de suscetibilidade na doença de Crohn. O *NOD2* codifica uma proteína que se liga a peptideoglicanos bacterianos intracelulares e subsequentemente ativa NF-κB. Tem sido postulado que as variantes *NOD2* associadas à doença são menos eficazes no reconhecimento e combate de micróbios luminais, que são então capazes de entrar na lâmina própria e desencadear reações inflamatórias. Outros dados sugerem que o *NOD2* pode regular as respostas imunes para evitar excesso de ativação por micróbios luminais. Seja qual for o mecanismo pelo qual os polimorfismos de *NOD2* contribuem para a patogenia da doença de Crohn, deve-se reconhecer-se que a doença se desenvolve em menos de 10% das pessoas portadoras de mutação de *NOD2*, e mutações de *NOD2* são incomuns em pacientes africanos e asiáticos com doença de Crohn.

  Em anos recentes, estudos de associação a todo o genoma (GWAS) que avaliam polimorfismos de nucleotídeo único têm sido utilizados para ampliar a busca por genes associados à DII. O número de genes identificados por GWAS está aumentando rapidamente (já chegam a mais de 30), mas, juntamente com *NOD2*, dois genes relacionados com a doença de Crohn de interesse particular são *ATGI6LI* (relacionado com autofagia semelhante a 16-1), uma parte da via do autofagossomo que é essencial para as respostas das células para as bactérias intracelulares, e *IRGM* (GTPaseM relacionada com a imunidade), que também está envolvido na autofagia e eliminação de bactérias intracelulares. *NOD2*, *ATGI6LI* e *IRGM* são expressos em vários tipos de células, e os seus papéis exatos na patogenia da doença de Crohn ainda têm de ser definidos. Como o *NOD2*, no entanto, *ATGI6LI* e *IRGM* estão relacionados com o reconhecimento e a resposta a agentes patogênicos intracelulares, sustentando a hipótese de que reações imunológicas inapropriadas a bactérias luminais são importantes na patogenia da DII. Nenhum desses genes está associado à colite ulcerativa.

- **Respostas imunes da mucosa.** Embora os mecanismos pelos quais a imunidade da mucosa contribui para a patogenia da colite ulcerativa e doença de Crohn ainda estejam sendo decifrados, os agentes imunossupressores e moduladores permanecem como pilares do tratamento de DII. A polarização de células T auxiliares para o tipo de T_H1 é bem reconhecida na doença de Crohn, e dados que estão surgindo sugerem que as células T T_H17 também contribuem para a patogenia da doença. Compatível com isso, determinados polimorfismos do receptor de IL-23 conferem proteção contra a doença de Crohn e colite ulcerativa (IL-23 está envolvida no desenvolvimento e na manutenção de células T_H17). A proteção conferida pelos polimorfismos do receptor de IL-23, juntamente com a eficácia reconhecida da terapia anti-TNF em alguns pacientes com colite ulcerativa, parece apoiar papéis para as células T_H1 e T_H17.

  Alguns dados sugerem que a resposta imune patogênica na colite ulcerativa inclui um componente de T_H2 significativo. Por exemplo, a produção de IL-13 da mucosa é aumentada na colite ulcerativa e, em menor grau, na doença de Crohn. No entanto, o papel patogênico das células T_H2 na patogenia da DII permanece controverso. Polimorfismos do gene *IL-10*, bem como do *IL-I 0R*, do gene receptor IL I 0, foram associados à colite ulcerativa, mas não à doença de Crohn, enfatizando a importância dos sinais imunorreguladores na patogenia da DII.

  Em geral, é provável que uma combinação de desarranjos que ativam a imunidade da mucosa e suprimem a imunorregulação contribuem para o desenvolvimento tanto da colite ulcerativa como da doença de Crohn. Os papéis relativos dos braços inatos e adaptativos do sistema imunológico são objeto de intenso escrutínio em curso.

- **Defeitos epiteliais**. Uma variedade de defeitos epiteliais tem sido descrita na doença de Crohn, colite ulcerativa ou ambas. Por exemplo, os defeitos na função da barreira da junção íntima estão presentes em pacientes com doença de Crohn e um subconjunto dos seus parentes de primeiro grau

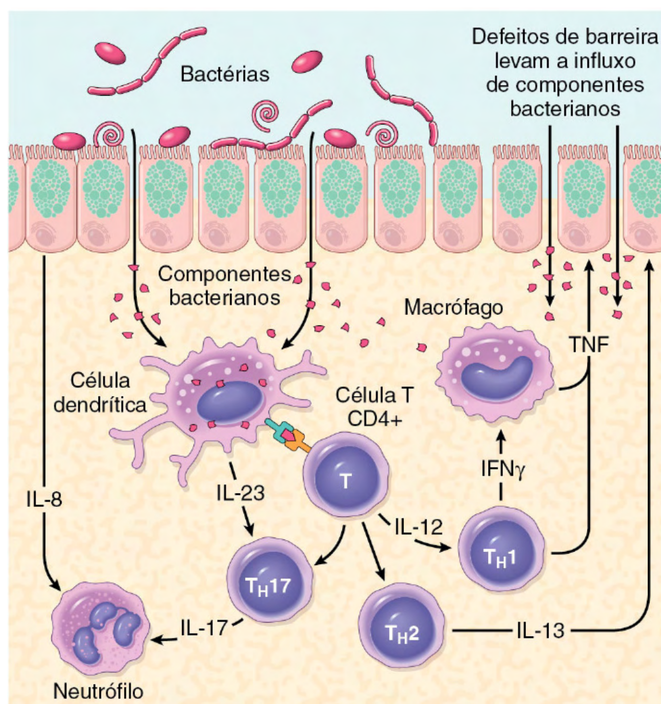


Figura 14-27 Modelo de patogenia de doença intestinal inflamatória (DII). Aspectos de doença de Crohn e da colite ulcerativa são mostrados.

saudáveis. Essa disfunção da barreira cossegrega polimorfismos *NOD2* associados à doença específicos, e modelos experimentais demonstram que a disfunção da barreira pode ativar imunidade inata e adaptativa da mucosa e sensibilizar os indivíduos à doença. Curiosamente, os grânulos de células de Paneth, que contêm peptídeos antimicrobianos que podem afetar a composição da microbiota luminal, são anormais em pacientes com doença de Crohn portadores de mutações de *ATG16L1*, proporcionando assim um potencial mecanismo em que uma alça de *feedback* defeituosa entre o epitélio e a microbiota poderia contribuir para a patogenia da doença.

- **Microbiota**. A quantidade de organismos microbianos na luz gastrointestinal é enorme, totalizando até 10^{12} microrganismos/ml de material fecal no cólon (50% da massa fecal). Essa abundância significa que, em nível celular, somos apenas cerca de 10% humanos. Há uma variação interindividual significativa na composição dessa população microbiana, que é modificada por dieta e doença. Apesar de um corpo crescente de dados que sugerem que a microbiota intestinal contribui para a patogenia da DII, seu papel preciso continua tendo de ser definido. Em consonância com isso, alguns antibióticos, como metronidazol, podem ser úteis na manutenção da remissão da doença de Crohn. Estudos em andamento sugerem que as misturas mal definidas que contêm bactérias probióticas, ou benéficas, também podem combater a doença em modelos experimentais, bem como em alguns pacientes com DII, embora os mecanismos responsáveis não sejam bem compreendidos.

Um modelo que unifica as funções de microbiota intestinal, função epitelial e imunidade da mucosa sugere um ciclo pelo qual o fluxo transepitelial de componentes bacterianos luminais ativa respostas imunes inatas e adaptativas. Em um hospedeiro geneticamente suscetível, a liberação subsequente de TNF e outros sinais imunomediados levam os epitélios a aumentar a permeabilidade da junção íntima, o que aumenta ainda mais o fluxo de material luminal. Esses eventos podem estabelecer um ciclo de autoamplificação em que um estímulo em qualquer local pode ser suficiente para iniciar a DII. Embora esse modelo seja útil para fazer avançar a compreensão atual da patogenia da DII, uma variedade de fatores está associada à doença, por razões desconhecidas. Por exemplo, um único episódio de apendicite está associado a um risco reduzido de desenvolver colite ulcerativa. O uso do tabaco também modifica o risco de DII. Surpreendentemente, o risco de doença de Crohn é aumentado pelo fumo, enquanto a colite ulcerativa é reduzida.

Doença de Crohn

A doença de Crohn, também conhecida como enterite regional, pode ocorrer em qualquer área do trato gastrointestinal.

MORFOLOGIA

Os locais mais comuns acometidos pela doença de Crohn na apresentação são **íleo terminal**, **válvula ileocecal** e **ceco**. A doença é restrita ao intestino delgado sozinho em cerca de 40% dos casos; o intestino delgado e o cólon estão envolvidos em 30% dos pacientes; e o restante dos casos é caracterizado por envolvimento do cólon apenas. A presença de múltiplas áreas separadas, acentuadamente delineadas de doença, resultando em **lesões salteadas**, é típica da doença de Crohn e pode ajudar na diferenciação de colite ulcerativa. Os estreitamentos são comuns (Fig. 14-28, A).

A lesão mais antiga, a **úlcera aftosa**, pode evoluir, e lesões múltiplas frequentemente coalescem em úlceras alongadas, serpentiformes, orientadas ao longo do eixo do intestino. Edema e perda de pregas mucosas normais são comuns. Poupar a mucosa intercalada resulta em aparência grosseiramente texturizada, em pedra de **calçamento**, em que o tecido doente é deprimido abaixo do nível da mucosa normal (Fig. 14-28, B). **Fissuras** frequentemente desenvolvem-se entre as pregas da mucosa e podem estender-se profundamente, tornando-se locais de perfuração ou tratos fistulares. A parede intestinal é espessada como consequência do edema transmural, inflamação, fibrose da submucosa e hipertrofia da muscular própria, sendo que todos contribuem para a formação de estenose. Em casos com doença transmural extensa, a gordura mesentérica frequentemente se estende em torno da superfície serosa (**gordura rastejante**) (Fig. 14-28, C).

As características microscópicas da doença de Crohn ativa incluem neutrófilos abundantes que se infiltram e danificam o epitélio da cripta. Aglomerações de neutrófilos dentro de uma cripta são chamados de **abcesso de cripta** e muitas vezes são associados à destruição da cripta. A ulceração é comum na doença de Crohn e pode haver transição abrupta entre mucosa ulcerada e normal. Ciclos repetidos de destruição e regeneração levam a uma **distorção da arquitetura da mucosa**; as criptas normalmente retas e paralelas assumem estranhas formas de ramificação e orientações incomuns em

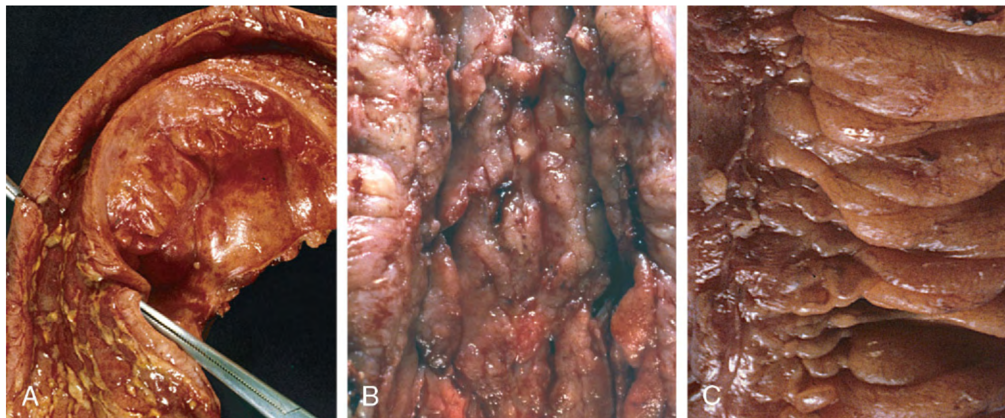


Figura 14-28 Patologia macroscópica da doença de Crohn. **A**, Estreitamento do intestino delgado. **B**, Úlceras da mucosa lineares e parede intestinal espessada. **C**, Gordura rastejante.

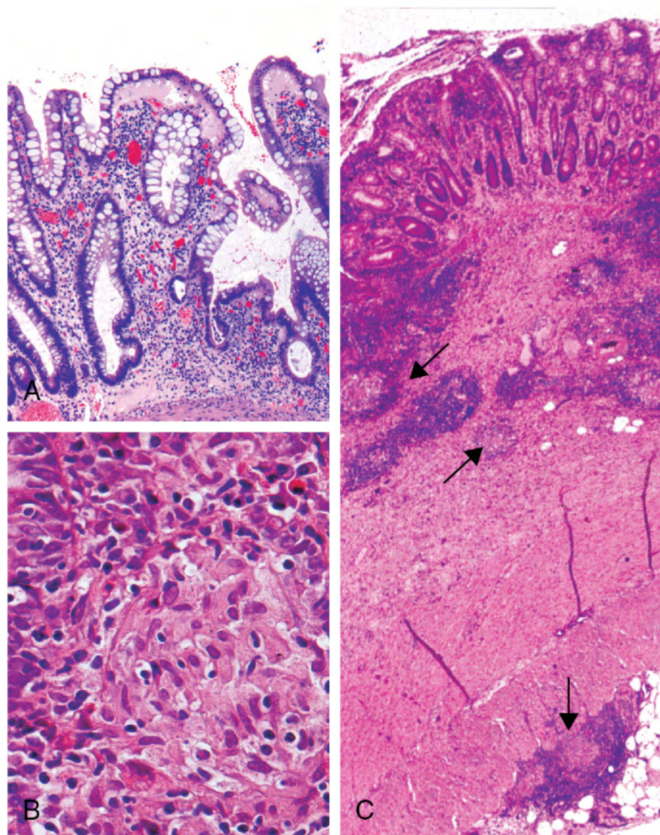


Figura 14-29 Patologia microscópica da doença de Crohn. **A**, Organização aleatória da cripta resulta de lesões repetidas e regeneração. **B**, Granuloma não caseoso. **C**, Doença de Crohn transmural com granulomas na submucosa e serosa (*setas*).

relação umas às outras (Fig. 14-29, A). A metaplasia epitelial, outra consequência da lesão recidivante crônica, frequentemente assume a forma de glândulas gástricas de aparência antral (metaplasia pseudopilórica). A **metaplasia de células de Paneth** também pode ocorrer no cólon esquerdo, onde as células de Paneth normalmente estão ausentes. Essas alterações arquitetônicas e metaplásicas podem persistir mesmo quando a inflamação ativa desaparece. Atrofia da mucosa, com perda de criptas, pode ocorrer após anos da doença. **Granulomas não caseosos** (Fig. 14-29, B), uma característica da doença de Crohn, são encontrados em aproximadamente 35% dos casos e podem surgir em áreas de doença ativa ou regiões não envolvidas em qualquer camada da parede intestinal (Fig. 14-29, C). Granulomas também podem ser encontrados nos linfonodos mesentéricos. Granulomas cutâneos formam nódulos que são chamados (erroneamente) de **doença de Crohn metastática**. **A ausência de granulomas não exclui o diagnóstico de doença de Crohn**.

Características Clínicas

As manifestações clínicas da doença de Crohn são extremamente variáveis. *Na maioria dos pacientes, a doença começa com ataques intermitentes de diarreia relativamente leve, febre e dor abdominal*. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentam-se agudamente com dor no quadrante inferior direito, febre e diarreia sanguinolenta, que pode mimetizar apendicite aguda ou perfuração intestinal. Períodos de doença ativa tipicamente são interrompidos por intervalos assintomáticos que duram semanas a muitos meses. A reativação da doença pode ser associada a uma variedade de gatilhos externos, incluindo estresse físico ou emocional, itens alimentares específicos e tabagismo.

A anemia ferropriva pode se desenvolver em pessoas com doenças do cólon, enquanto a doença extensa do intestino delgado pode resultar em perda de proteína sérica e hipoalbuminemia, má absorção generalizada de nutrientes ou má absorção de vitamina B_{12} e sais biliares. Estreitamentos fibrosados, particularmente do íleo terminal, são comuns e requerem ressecção cirúrgica. A doença frequentemente se repete no local da anastomose, e até 40% dos pacientes necessitam de ressecções adicionais em um período de 10 anos. As fístulas desenvolvem-se entre alças intestinais e também podem envolver a bexiga urinária, vagina e pele abdominal ou perianal. Perfurações e abcessos peritoneais são comuns.

As manifestações extraintestinais da doença de Crohn incluem uveíte, poliartrite migratória, sacroileíte, espondilite anquilosante, eritema nodoso e baqueteamento das pontas dos dedos das mãos, sendo que qualquer um deles pode se desenvolver antes de a doença intestinal ser reconhecida. Pericolangite e colangite esclerosante primária também ocorrem na doença de Crohn, mas são mais comuns na colite ulcerativa. Como discutido adiante, o risco de adenocarcinoma do cólon é aumentado em pacientes com doença colônica de Crohn de longa duração.

Colite Ulcerativa

A colite ulcerativa está estreitamente relacionada com a doença de Crohn. No entanto, a colite ulcerativa é limitada ao cólon e reto. Algumas manifestações extraintestinais da colite ulcerativa coincidem com as da doença de Crohn, incluindo poliartrite migratória, sacroileíte, espondilite anquilosante, uveíte, lesões de pele, pericolangite e colangite esclerosante primária.

MORFOLOGIA

A colite ulcerativa sempre envolve o reto e estende-se proximalmente de maneira contínua, envolvendo parte do cólon ou todo ele. As lesões salteadas não são observadas (embora ocasionalmente possa haver presença de inflamação do apêndice ou cecal). Doença de todo o cólon é denominada **pancolite** (Fig. 14-30, A). Doença limitada ao reto ou retossigmoide pode ser chamada de maneira descritiva de **proctite ulcerativa** ou **proctossigmoidite ulcerativa**. O intestino delgado é normal, embora inflamação leve da mucosa do íleo distal, **ileíte de refluxo**, pode estar presente em casos graves de pancolite.

Na avaliação macroscópica, a mucosa do cólon envolvida pode ficar ligeiramente vermelha, com aparência granular, e exibir **úlceras** extensas com **base larga**. A transição entre cólon doente e não envolvido pode ser abrupta (Fig. 14-30, B). As úlceras são alinhadas ao longo do eixo longo do cólon, mas tipicamente não se replicam as úlceras serpenteantes da doença de Crohn. Ilhas isoladas de mucosa em regeneração frequentemente incham para dentro da luz, criando elevações pequenas, denominadas **pseudopólipos**. A doença crônica pode levar a **atrofia da mucosa**, e a uma superfície plana, lisa, da mucosa que não apresenta as pregas normais. Ao contrário da doença de Crohn, há ausência de **espessamento mural, a superfície serosa é normal e não ocorrem estreitamentos**. No entanto, inflamação e mediadores inflamatórios podem danificar a muscular própria e perturbar a função

neuromuscular, levando a dilatação colônica e **megacólon tóxico**, o que acarreta um risco significativo de perfuração.

Características histológicas da doença mucosal na colite ulcerativa são semelhantes às da doença de Crohn colônica e incluem infiltrados inflamatórios, abcessos das criptas, distorção da cripta e metaplasia epitelial. No entanto, **as lesões salteadas estão ausentes e a inflamação em geral está limitada à mucosa e submucosa superficial** (Fig. 14-30, C). Em casos graves, a lesão da mucosa pode ser acompanhada por úlceras que se estendem mais profundamente para a submucosa, mas a muscular própria raramente é envolvida. Fibrose da submucosa, atrofia da mucosa e arquitetura distorcida da mucosa permanecem como resíduos de doença curada, mas o padrão histológico também pode reverter para quase normal após remissão prolongada. **Granulomas não estão presentes.**

Características Clínicas

A colite ulcerativa é uma doença recidivante caracterizada por ataques de diarreia sanguinolenta com expulsão de material viscoso, mucoide, e dor abdominal inferior e cólicas que são aliviadas temporariamente pela defecação. Esses sintomas podem persistir por dias, semanas ou meses antes de desaparecer e, ocasionalmente, o ataque inicial pode ser grave o suficiente para constituir uma emergência médico-cirúrgica. Mais de metade dos pacientes tem doença leve e quase todos sofrem pelo menos uma recidiva durante um período de 10 anos. A colectomia cura a doença intestinal, mas manifestações extraintestinais podem persistir.

Os fatores que desencadeiam colite ulcerativa não são conhecidos, mas, como observado anteriormente, a enterite infecciosa precede o início da doença em alguns casos. Em outros casos, o primeiro ataque é precedido de estresse psicológico, que também pode estar ligado a recaída durante a remissão. Também foi relatado que o início dos sintomas ocorre logo após a cessação do tabagismo em alguns pacientes, e o tabagismo pode aliviar parcialmente os sintomas. Infelizmente, os estudos com a nicotina como agente terapêutico foram decepcionantes.

Colite Indeterminada

A sobreposição histopatológica e clínica entre colite ulcerativa e doença de Crohn é comum, e não é possível fazer uma distinção em até 10% dos pacientes com DII. Nesses casos, chamados de *colite indeterminada*, o intestino delgado não está envolvido, e um padrão contínuo de doença do cólon tipicamente indica colite ulcerativa. No entanto, doença irregular, fissuras, história familiar de doença de Crohn, lesões perianais, início após iniciação de tabagismo ou achados que não são típicos da colite ulcerativa podem criar incerteza. Devido à sobreposição extensa na clínica de colite ulcerativa e doença de Crohn, pacientes portadores de diagnóstico de colite indeterminada podem ser tratados de maneira eficaz. No entanto, é preferível, quando possível, definitivamente categorizar os pacientes porque as terapias médicas em evolução e o tratamento cirúrgico diferem para a colite ulcerativa e para a doença de Crohn.

Neoplasia Associada à Colite

Uma das mais temidas complicações a longo prazo de colite ulcerativa e doença de Crohn do cólon é o desenvolvimento de neoplasia. Esse processo começa como displasia, que, assim como no esôfago de Barrett e na gastrite crônica, é um passo no caminho para o carcinoma de desenvolvimento completo. O risco de displasia está relacionado com vários fatores:

- O risco aumenta rapidamente 8-10 anos após o início da doença.
- Pacientes com pancolite apresentam maior risco do que aqueles com doença apenas do lado esquerdo.
- Maior frequência e gravidade da inflamação ativa (caracterizada pela presença de neutrófilos) podem aumentar o risco. Esse é outro exemplo do efeito capacitante da inflamação na carcinogênese (Capítulo 5).

Para facilitar a detecção precoce de neoplasia, os pacientes geralmente são inscritos em programas de vigilância aproximadamente oito anos após o diagnóstico de DII. A exceção primária para essa abordagem é em pacientes com colangite esclerosante primária, que estão em risco significativamente maior para desenvolvimento de displasia e, geralmente, estão inscritos

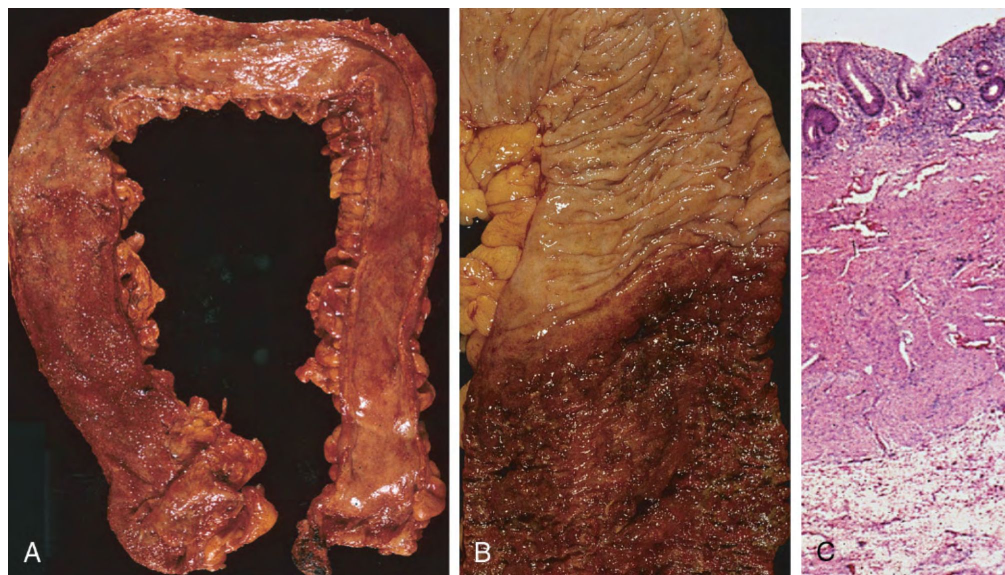


Figura 14-30 Patologia da colite ulcerativa. **A**, Colectomia total com pancolite mostrando doença ativa, com mucosa vermelha granular no ceco (*esquerda*) e mucosa atrófica lisa distalmente (*direita*). **B**, Demarcação nítida entre colite ulcerativa ativa (*embaixo*) e normal (*em cima*). **C**, Esse corte histológico de espessura total revela que a doença está limitada à mucosa. Compare com a Figura 14-28, C.

para a vigilância no momento do diagnóstico. A vigilância exige biópsia regular e extensa da mucosa, tornando-se uma prática onerosa. Em muitos casos, a displasia ocorre em áreas planas da mucosa que não são reconhecidas como anormais na avaliação macroscópica. Assim, técnicas avançadas de imagiologia endoscópica estão começando a ser usadas experimentalmente para aumentar a sensibilidade de detecção em tecido de aparência normal.

A displasia associada à DII é classificada histologicamente como de baixo ou alto grau. A displasia de alto grau pode ser associada a carcinoma invasivo no mesmo local ou em outro local no cólon e, portanto, frequentemente exige colectomia, particularmente quando as alterações são multifocais. A displasia de baixo grau pode ser tratada com colectomia ou monitorada com rigor, dependendo de uma variedade de fatores clínicos. Adenomas do cólon também ocorrem em pacientes com DII e, em alguns casos, podem ser difíceis de diferenciar de um foco polipoide de displasia associada à DII.

RESUMO

Doença Inflamatória Intestinal

- Doença inflamatória intestinal (DII) é um "nome guarda-chuva" para doença de Crohn e colite ulcerativa.
- A doença de Crohn acomete mais comumente o íleo terminal e o ceco, mas qualquer local dentro do trato gastrointestinal pode ser envolvido; lesões salteadas e granulomas não caseosos são comuns.
- A colite ulcerativa está limitada ao cólon, é contínua a partir do reto e varia em extensão desde apenas doença retal até pancolite; nem lesões salteadas nem granulomas estão presentes.
- Tanto a doença de Crohn como a colite ulcerativa podem ter manifestações extraintestinais.
- O risco de displasia epitelial do cólon e adenocarcinoma é aumentado em pacientes que tiveram DII por mais de 8-10 anos.

PÓLIPOS COLÔNICOS E DOENÇA NEOPLÁSICA

Os pólipos são os mais comuns no cólon, mas podem ocorrer no esôfago, estômago ou intestino delgado. Aqueles sem pedúnculos são chamados *sésseis*. À medida que os pólipos sésseis aumentam, a proliferação de células adjacentes ao pólipo e os efeitos da tração na protrusão luminal podem se combinar para criar um pedúnculo. Os pólipos com pedúnculos são denominados *pedunculados*. Em geral, pólipos intestinais podem ser classificados como não neoplásicos ou neoplásicos. O pólipo neoplásico mais comum é o adenoma, que tem o potencial de evoluir para câncer. Os pólipos colônicos não neoplásicos podem ser classificados como inflamatórios, hamartomatosos ou hiperplásicos.

Pólipos Inflamatórios

O pólipo que se forma como parte da *síndrome de úlcera retal solitária* é um exemplo da lesão puramente inflamatória. Os pacientes apresentam a tríade clínica de sangramento retal, secreção de muco e lesão inflamatória da parede retal anterior. A causa subjacente é o comprometimento do relaxamento do esfíncter anorretal, criando um ângulo agudo na plataforma anterior do reto. Isso leva a abrasão recorrente e ulceração da mucosa retal sobrejacente. Ciclos crônicos de lesão e cicatrização produzem uma massa polipoide composta de tecido mucosal inflamado e reativo.

Pólipos Hamartomatosos

Os pólipos hamartomatosos ocorrem esporadicamente e como componentes de várias síndromes geneticamente determinadas ou adquiridas (Tabela 14-6). Como descrito anteriormente, hamartomas são crescimentos desorganizados, semelhantes a tumores compostos de tipos de células maduras normalmente presentes no local em que o pólipo se desenvolve. Síndromes de polipose hamartomatosa são raras, mas importantes para serem reconhecidas devido a manifestações intestinais e extraintestinais associadas e a necessidade de triar os membros da família.

Pólipos Juvenis

Os *pólipos juvenis* são o tipo mais comum de pólipos hamartomatosos. Eles podem ser *esporádicos* ou *sindrômicos*. Em adultos, a forma esporádica por vezes é também chamada de *pólipo inflamatório*, particularmente quando infiltrados inflamatórios densos estão presentes. A grande maioria dos pólipos juvenis ocorre em crianças com menos de cinco anos de idade. Os *pólipos juvenis são caracteristicamente localizados no reto*, e a maioria se manifesta com sangramento retal. Em alguns casos, o prolapso ocorre e o pólipo sobressai através do esfíncter anal. Os pólipos juvenis esporádicos são geralmente solitários, mas em pessoas com a síndrome autossômica dominante de polipose juvenil o número varia de três até cerca de 100. A colectomia pode ser necessária para limitar a hemorragia associada à ulceração do pólipo em polipose juvenil. Ocorre displasia em pequena proporção de pólipos juvenis (a maior parte associada à síndrome), e a síndrome de polipose juvenil está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de adenocarcinoma do cólon.

MORFOLOGIA

Pólipos juvenis esporádicos e sindrômicos isolados são muitas vezes indistinguíveis. Eles geralmente são lesões pedunculadas, de superfície lisa, avermelhadas, que têm menos de 3 cm de diâmetro e exibem espaços císticos típicos em cortes. O exame microscópico mostra os espaços que são glândulas dilatadas preenchidos com mucina e detritos inflamatórios (Fig. 14-31, A). Alguns dados sugerem que a hiperplasia da mucosa é o evento inicial no desenvolvimento de pólipo, e esse mecanismo é compatível com a descoberta de que as mutações nas vias que regulam o crescimento celular, como sinalização do fator de crescimento transformador β (TGF-β), estão associados à polipose juvenil dominante autossômica.

Síndrome de Peutz-Jeghers

A síndrome de Peutz-Jeghers é um transtorno autossômico dominante raro definido pela presença de múltiplos pólipos

Tabela 14-6 Síndromes de Polipose Gastrointestinal (GI)

Síndrome	Idade Média à Apresentação (Anos)	Gene(s) Mutado(s)	Lesões GI	Manifestações Extragastrointestinais Selecionadas
Síndrome de Peutz-Jeghers	10-15	*LKBI/STKII*	Pólipos arborizantes — intestino delgado > cólon > estômago: adenocarcinoma colônico	Pigmentação mucocutânea; aumento de risco de câncer de tireoide, mama, pulmão, pâncreas, gônadas e bexiga
Polipose juvenil	<5	*SMAD4, BMPRIA*	Pólipos juvenis; aumento do risco de adenocarcinoma gástrico, de intestino delgado, colônico e pancreático	Malformações arteriovenosas pulmonares, baqueteamento digital
Síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley	<15	*PTEN*	Pólipos hamartomatosos, lipomas, ganglioneuromas, pólipos inflamatórios; aumento do risco de câncer de cólon	Tumores de pele benignos, lesões de tireoide e mama benignos e malignos
Síndrome de Cronkhite-Canada	>50	Não hereditário	Pólipos colônicos hamartomatosos, dilatação da cripta e edema em mucosa não polipoide	Atrofia ungueal, perda de cabelos, pigmentação da pele anormal, caquexia, anemia
Esclerose tuberosa	Lactância a idade adulta	*TSCI, TSC2*	Pólipos hamartomatosos (retais)	Angiofibroma facial, tuberosidades corticais, angiomiolipoma renal
Polipose adenomatosa familiar (PAF)				
PAF clássica	10-15	*APC, MUTYH*	Múltiplos adenomas	Hipertrofia congênita de EPR
PAF atenuada	40-50	*APC, MUTYH*	Múltiplos adenomas	
Síndrome de Gardner	10-15	*APC, MUTYH*	Múltiplos adenomas	Osteomas, desmoides, cistos cutâneos
Síndrome de Turcot	10-15	*APC, MUTYH*	Múltiplos adenomas	Tumores no SNC, meduloblastoma

EPR, epitélio pigmentar da retina; SNC, sistema nervoso central.

hamartomatosos gastrointestinais e hiperpigmentação mucocutânea que carrega risco aumentado de várias neoplasias malignas, como cânceres de cólon, pâncreas, mama, pulmão, ovários, útero e testículos, bem como outras neoplasias incomuns. Mutações heterozigóticas de perda de função na linha germinativa estão presentes em cerca de metade dos pacientes com a forma familiar da síndrome de Peutz-Jeghers, bem como um subconjunto de pacientes com a forma esporádica. Os pólipos intestinais são mais comuns no intestino delgado, embora também possam ocorrer no estômago e cólon, e raramente na bexiga e pulmões. Na avaliação macroscópica, os pólipos são grandes e pediculados, com contorno lobulado. O exame histológico demonstra uma rede arborizada típica de tecido conjuntivo, músculo liso, lâmina própria e glândulas revestidas por epitélio intestinal aparentemente normal (Fig. 14-31, *B*).

Pólipos Hiperplásicos

Os pólipos hiperplásicos colônicos são proliferações epiteliais comuns tipicamente descobertos na sexta e sétima décadas de vida. A patogenia dos pólipos hiperplásicos não é completamente compreendida, mas acredita-se que a formação dessas lesões resulta de redução do *turnover* de células epiteliais e do atraso na eliminação de células epiteliais de superfície, levando a um "amontoado" de células caliciformes.

Embora essas lesões não tenham potencial maligno, elas devem ser distinguidas dos adenomas sésseis serrilhados, lesões histologicamente semelhantes que têm potencial de malignidade, como descrito adiante.

MORFOLOGIA

Os pólipos hiperplásicos são mais comumente encontrados no cólon esquerdo e, normalmente, têm menos de 5 mm de diâmetro. Eles são protrusões nodulares lisas da mucosa, frequentemente sobre as cristas das pregas da mucosa. Podem ocorrer isoladamente, mas mais frequentemente são múltiplos, em particular no cólon sigmoide e reto. Histologicamente, os pólipos hiperplásicos são compostos de células caliciformes e absortivas maduras. A eliminação tardia dessas células leva à aglomeração que cria a arquitetura de superfície serrilhada, que é a marca morfológica dessas lesões (Fig. 14-32).

Adenomas

Qualquer lesão expansiva neoplásica no trato gastrointestinal pode produzir uma protrusão da mucosa, ou pólipo. Os pólipos neoplásicos mais comuns e clinicamente importantes do cólon são *adenomas colônicos, pólipos benignos que dão origem à maioria dos adenocarcinomas colorretais*. A maioria dos adenomas, no entanto, não evolui para adenocarcinoma.

Adenomas colorretais são caracterizados pela presença de displasia epitelial. Esses crescimentos vão desde pólipos pequenos, frequentemente pedunculados, até lesões sésseis grandes. Não há predileção por sexo, e eles estão presentes em quase 50% dos adultos que vivem no mundo ocidental que estão entrando nos 50 anos de idade. Como esses pólipos são precursores de câncer colorretal, as recomendações atuais são de que todos os

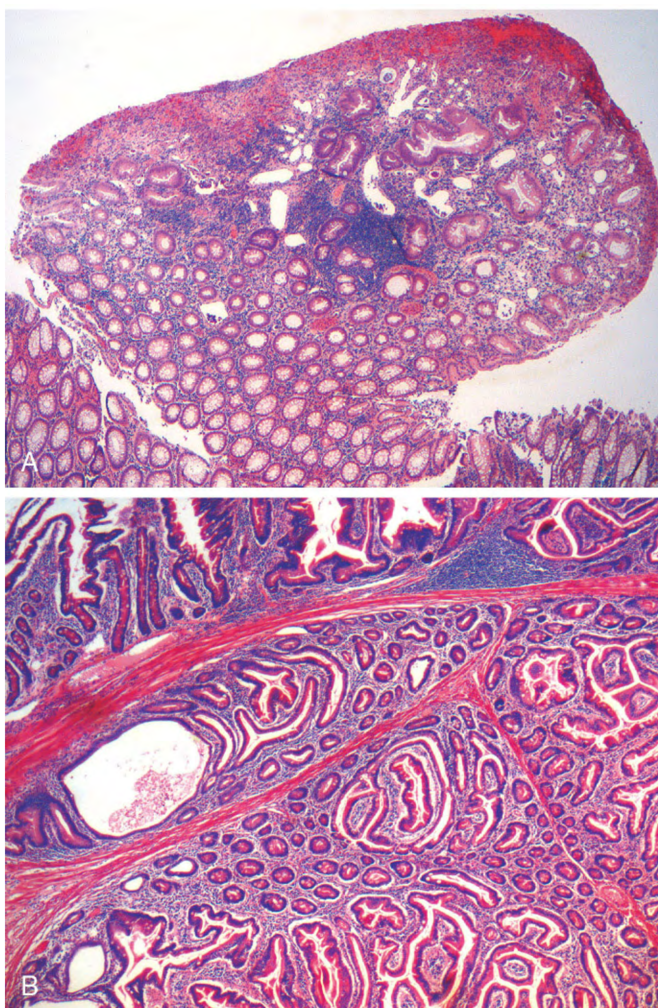


Figura 14-31 Pólipos hamartomatosos. **A**, Pólipo juvenil. Observe a erosão da superfície e criptas cisticamente dilatadas e preenchidas por muco, neutrófilos e detritos. **B**, Pólipo de Peutz-Jeghers. Arquitetura glandular complexa e feixes de músculo liso ajudam a distinguir os pólipos de Peutz-Jeghers dos pólipos juvenis.

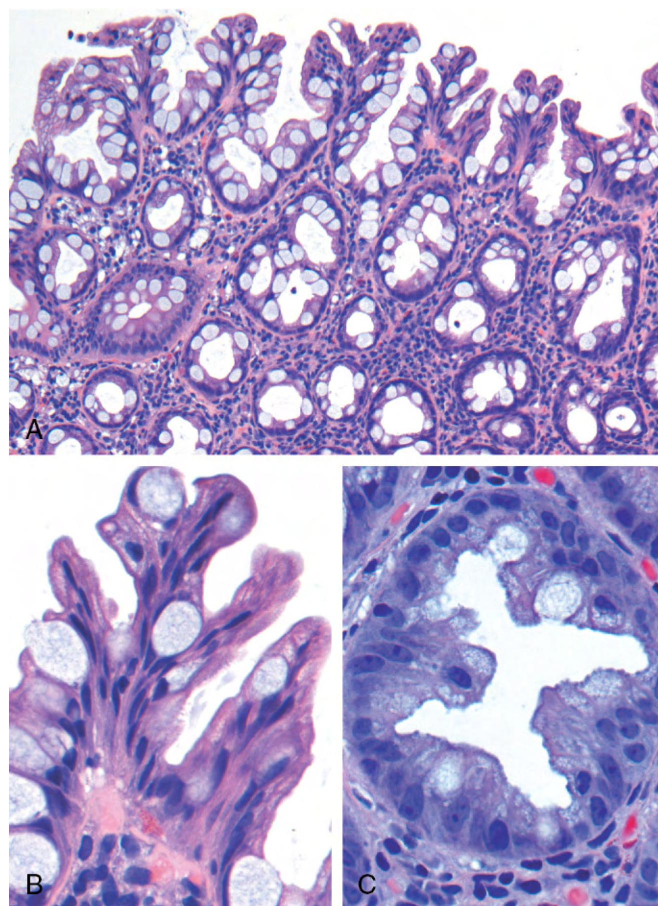


Figura 14-32 Pólipo hiperplásico. **A,** Pólipo de superfície com tufagem irregular das células epiteliais. **B,** Tufagem resulta de aglomeração epitelial. **C**, Aglomeração epitelial produz arquitetura serrilhada quando as glândulas são cortadas transversalmente.

adultos nos Estados Unidos submetam-se a colonoscopia de vigilância a partir de 50 anos de idade. Como as pessoas com história familiar estão em risco de desenvolver câncer de cólon mais cedo na vida, elas normalmente são triadas pelo menos 10 anos antes da idade mínima em que um parente foi diagnosticado. Embora os adenomas sejam menos comuns na Ásia, a sua frequência tem aumentado (paralelamente ao aumento da incidência de câncer colorretal), à medida que dietas e estilos de vida ocidentais tornam-se mais comuns.

MORFOLOGIA

Adenomas típicos variam de 0,3-10 cm de diâmetro e podem ser **pedunculados** (Fig. 14-33, A) ou **sésseis**, sendo que a superfície de ambos os tipos têm textura semelhante à de veludo (Fig. 14-33, B) ou framboesa, devido ao padrão de crescimento epitelial anormal. Histologicamente, a marca citológica da **displasia epitelial** (Fig. 14-34, C) é a hipercromasia, com alongamento e estratificação nuclear. Essas alterações são mais facilmente apreciadas na superfície do adenoma porque o epitélio não amadurece à medida que as células migram para fora da cripta. Adenomas pedunculados têm pedúnculos fibromusculares finos (Fig. 14-33, C) que contêm vasos sanguíneos proeminentes derivados da submucosa. O pedúnculo é geralmente coberto por epitélio não neoplásico, mas o epitélio displásico às vezes está presente.

Os adenomas podem ser classificados como **tubulares, tubulovilosos ou vilosos** com base na sua arquitetura. Essas categorias, no entanto, têm pouco significado clínico isoladamente. Os adenomas tubulares tendem a ser pólipos pequenos, pedunculados, compostos por glândulas arredondadas ou tubulares pequenas (Fig. 14-34, A). Em contrapartida, os adenomas vilosos, que frequentemente são maiores e sésseis, são cobertos por vilosidades delgadas (Fig. 14-34, B). Os adenomas tubulovilosos têm uma mistura de elementos tubulares e vilosos. Embora focos de invasão sejam mais frequentes nos adenomas vilosos do que nos adenomas tubulares, a arquitetura das vilosidades isoladamente não aumenta o risco de câncer quando o tamanho do pólipo é considerado.

Os achados histológicos de **adenomas sésseis serrilhados** sobrepõem-se aos de pólipos hiperplásicos e não há características citológicas típicas de displasia (Fig. 14-34, D). No entanto, essas lesões, que são mais comuns no cólon direito, têm potencial maligno semelhante ao de adenomas tradicionais. A característica histológica mais útil que distingue

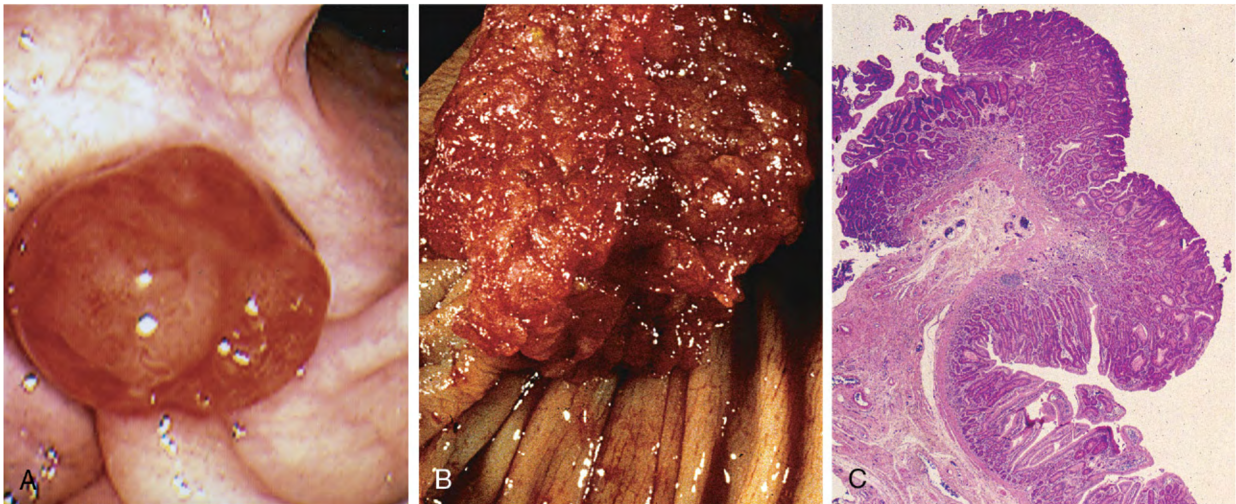


Figura 14-33 Adenomas do cólon. **A**, Adenoma pedunculado (vista endoscópica). **B,** Adenoma com superfície aveludada. **C,** Fotomicrografia em pequeno aumento de adenoma tubular pedunculado.

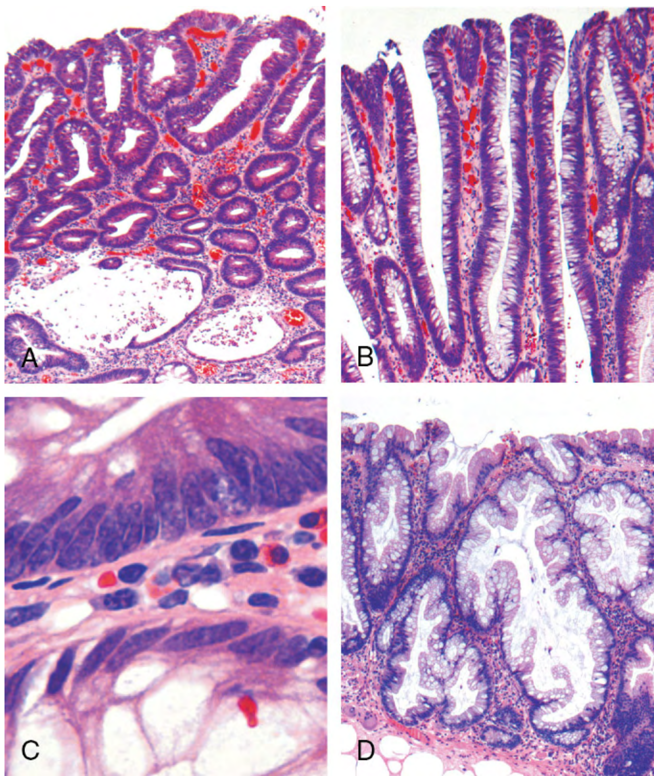


Figura 14-34 Aparência histológica de adenomas do cólon. **A,** Adenoma tubular com superfície lisa e glândulas arredondadas. Nesse caso, a dilatação das criptas e a ruptura, com inflamação reativa associada, podem ser observadas na parte inferior do campo. **B**, Adenoma viloso com projeções longas e delgadas que lembram pequenas vilosidades intestinais. **C,** Células displásicas epiteliais (*em cima*) com proporção aumentada de núcleo para citoplasma, núcleos hipercromáticos e alongados e pseudoestratificação nuclear. Compare com o epitélio não displásico adiante. **D,** Adenoma serrilhado séssil revestido por células caliciformes sem características citológicas típicas de displasia. Essa lesão é diferenciada de um pólipo hiperplásico pelo envolvimento das criptas. Compare com o pólipo hiperplásico na Figura 14-32.

os adenomas sésseis serrilhados e os pólipos hiperplásicos é a presença de arquitetura serrilhada em todo o comprimento total das glândulas, incluindo a base das criptas, associada à dilatação das criptas e crescimento lateral, na primeira (Fig. 14-34, D). Em contrapartida, a arquitetura serrilhada tipicamente está restrita à superfície dos pólipos hiperplásicos.

Embora a maioria dos adenomas colorretais seja de lesões benignas, pequena proporção pode abrigar câncer invasivo no momento da detecção. **O tamanho é a característica mais importante que se correlaciona com o risco de malignidade.** Por exemplo, embora o câncer seja extremamente raro em adenomas menores do que 1 cm de diâmetro, alguns estudos sugerem que cerca de 40% das lesões maiores que 4 cm de diâmetro contêm focos de câncer. Além do tamanho, displasia de alto grau é fator de risco para o câncer em pólipo individual (mas nenhum outro pólipo no mesmo paciente).

Síndromes Familiares

Várias síndromes associadas a pólipos colônicos e aumento das taxas de câncer de cólon têm sido descritas. A base genética desses transtornos foi estabelecida e melhorou substancialmente a compreensão atual do câncer de cólon esporádico (Tabela 14-7).

Polipose Adenomatosa Familiar

A polipose adenomatosa familiar (PAF) é uma doença autossômica dominante marcada pelo surgimento de inúmeros adenomas colorretais na adolescência. É causada por mutações do gene de *polipose adenomatosa coli* (APC). Uma *contagem de pelo menos 100 pólipos é necessária para o diagnóstico* de PAF clássica, e vários milhares podem estar presentes (Fig. 14-35). Exceto para os seus números notáveis, esses crescimentos são *morfologicamente indistinguíveis dos adenomas esporádicos*. O adenocarcinoma colorretal se desenvolve em 100% dos pacientes com PAF não tratada, muitas vezes antes dos 30 anos de idade. Como resultado, a colectomia profilática é a terapia-padrão para pessoas portadoras de mutações de APC. No entanto, os pacientes permanecem em risco de *manifestações extraintestinais*, como neoplasia em outros locais. Mutações específicas de APC são também

Tabela 14-7 Padrões Comuns de Neoplasia Colorretal Esporádica e Familiar

Etiologia	Defeito Molecular	Gene(s)-alvo	Transmissão	Local(is) Predominante(s)	Histologia
Polipose adenomatosa familiar (70% da PAF)	Via APC/WNT	*APC*	Autossômica dominante	Nenhum	Tubular, viloso; adenocarcinoma típico
Polipose adenomatosa familiar (<10% da PAF)	Reparo de incompatibilidade DNA	*MUTYH*	Nenhum, recessivo	Nenhum	Adenoma serrilhado séssil; adenocarcinoma mucinoso
Câncer colorretal não polipose hereditário	Reparo de incompatibilidade DNA	*MSG2, MLHI*	Autossômico dominante	Lado direito	Adenoma serrilhado séssil; adenocarcinoma mucinoso
Câncer de cólon esporádico (80%)	Via APC/WNT	*APC*	Nenhum	Lado esquerdo	Tubular, viloso; adenocarcinoma típico
Câncer de cólon esporádico (10-15%)	Reparo de incompatibilidade DNA	*MSG2, MLHI*	Nenhum	Lado direito	Adenoma serrilhado séssil; adenocarcinoma mucinoso

associadas ao desenvolvimento de outras manifestações de PAF e explicam variantes como a síndrome de Gardner e a síndrome de Turcot. Além de pólipos intestinais, as características clínicas da *síndrome de Gardner*, uma variante da PAF, podem incluir osteomas de mandíbula, crânio e ossos longos; cistos epidérmicos; tumores desmoides e da tireoide; e anormalidades dentárias, como dentes não erupcionados e supranumerários. A *síndrome de Turcot* é mais rara e caracterizada por adenomas intestinais e tumores do sistema nervoso central. Dois terços dos pacientes com síndrome de Turcot têm mutações do gene APC e desenvolvem meduloblastomas. O terço restante tem mutações em um dos vários genes envolvidos no reparo do DNA e desenvolve glioblastomas. Alguns pacientes que têm PAF sem perda de APC têm mutações do gene de reparo por excisão de base *MUTYH*. O papel desses genes no desenvolvimento do tumor é discutido adiante.

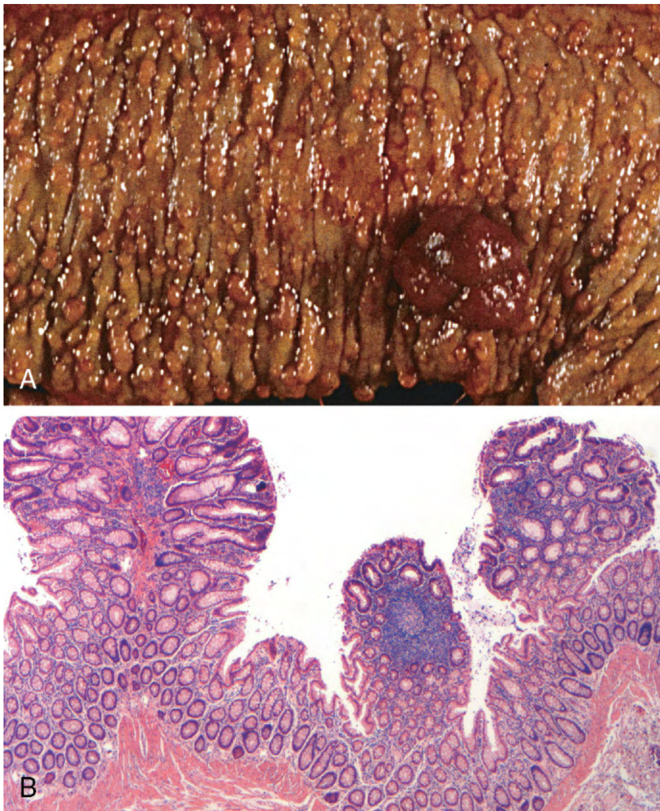


Figura 14-35 Polipose adenomatosa familiar. **A**, Centenas de pequenos pólipos do cólon estão presentes juntamente com um pólipo dominante (*direita*). **B**, Três adenomas tubulares estão presentes nesse campo único microscópico.

Câncer Colorretal Não Polipose Hereditário

O *câncer colorretal não polipose hereditário* (CCNPH), também conhecido como síndrome de Lynch, foi originalmente descrito como agregação familiar de câncer em vários locais, incluindo cólon, endométrio, estômago, ovário, ureteres, cérebro, intestino delgado, trato hepatobiliar e pele. Os cânceres de cólon em pacientes com CCNPH tendem a ocorrer em *idades mais jovens* do que os cânceres de cólon esporádicos e muitas vezes estão localizados no *cólon direito* (Tabela 14-7).

Assim como a identificação de mutações do APC na PAF forneceram conhecimentos moleculares sobre a patogenia de grande parte dos cânceres de cólon esporádicos, a dissecção dos defeitos no CCNPH lançou luz sobre os mecanismos responsáveis pela maioria dos casos esporádicos restantes. O CCNPH é causado por mutações herdadas da linha germinativa em genes que codificam proteínas responsáveis pela detecção, excisão e reparo de erros que ocorrem durante a replicação do DNA. Pelo menos cinco desses genes de reparo foram reconhecidos, mas a maioria dos casos de CCNPH envolve *MSB2* ou *MLH1*. Pacientes com CCNPH herdam um gene mutado de reparação de DNA e um alelo normal. Quando a segunda cópia é perdida através da mutação ou silenciamento epigenético, defeitos de reparo levam ao acúmulo de mutações em taxas até 1.000 vezes superiores ao normal, principalmente nas regiões que contêm sequências curtas de DNA de repetição chamadas de DNA microssatélite. O genoma humano contém cerca de 50.000-100.000 microssatélites, que são propensos a sofrer expansão durante a replicação de DNA e representam os locais mais frequentes de mutações em CCNPH. As consequências de defeitos de reparo e a *instabilidade microssatélite* resultante são discutidas adiante, no contexto do adenocarcinoma do cólon.

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma do cólon é a neoplasia maligna mais comum do trato gastrontestinal e uma grande contribuição à morbidade e mortalidade em todo o mundo. Em contrapartida, o intestino delgado, que é responsável por 75% do comprimento total do trato gastrointestinal, é um local incomum para tumores benignos e malignos. Dentre os tumores intestinais malignos pequenos, os adenocarcinomas e os tumores carcinoides apresentam taxas quase iguais de ocorrência, seguidos por linfomas e sarcomas.

Epidemiologia

A cada ano, nos Estados Unidos, há mais de 130.000 novos casos e 55.000 mortes por adenocarcinoma colorretal. Isso representa quase 15% de todas as mortes por câncer, perdendo apenas para o câncer de pulmão. A incidência de câncer colorretal tem seu pique aos 60-70 anos de idade, e menos de 20% dos casos ocorrem antes dos 50 anos. Os homens são acometidos ligeiramente com mais frequência do que as mulheres. O carcinoma colorretal é mais prevalente nos Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Dinamarca, Suécia e outros países desenvolvidos. A incidência desse câncer é até 30 vezes menor na Índia, América do Sul e África. No Japão, onde a incidência foi anteriormente muito baixa, as taxas atuais aumentaram para níveis intermediários (semelhantes aos do Reino Unido), presumivelmente como resultado de alterações no estilo de vida e dieta.

Os fatores dietéticos mais estreitamente associados às taxas aumentadas de câncer colorretal são a baixa ingestão de fibra vegetal não absorvível e o alto consumo de carboidratos refinados e gordura.

Além de modificação dietética, a quimioprevenção farmacológica tornou-se uma área de grande interesse. Vários estudos epidemiológicos sugerem que o ácido acetilsalicílico ou outros AINEs têm efeito protetor. Isso é compatível com estudos que mostram que alguns AINEs causam regressão de pólipos em pacientes com PAF nos quais o reto foi deixado no local após colectomia. Suspeita-se que esse efeito seja mediado através da inibição da enzima cicloxigenase-2 (COX-2), que é altamente expressa em 90% dos carcinomas colorretais e 40-90% dos adenomas, e é conhecido por promover a proliferação epitelial, particularmente em resposta à lesão.

PATOGENIA

Estudos de carcinogênese colorretal forneceram ideias fundamentais sobre os mecanismos gerais de evolução do câncer. A combinação de eventos moleculares que levam a um adenocarcinoma do cólon é heterogênea e inclui anormalidades genéticas e epigenéticas. Pelo menos duas vias genéticas distintas de via APC/β-catenina foram descritas. Em termos mais simples, esses são os distúrbios que levam ao aumento da sinalização de WNT, e a via de instabilidade microssatélite que está associada a defeitos no reparo de DNA (Tabela 14-7). Ambas as vias envolvem o acúmulo gradual de mutações múltiplas, mas os genes envolvidos e os mecanismos pelos quais as mutações acumulam diferem. Eventos epigenéticos, sendo que o mais comum é o silenciamento do gene induzido por metilação, podem aumentar a progressão ao longo de ambas as vias.

- **Via APC/β-catenina**. A **sequência clássica de adenoma-carcinoma**, que responde por até 80% dos tumores de cólon esporádicos, geralmente envolve a mutação do supressor de tumor APC no início do processo neoplásico (Fig. 14-36). Ambas as cópias do gene *APC* devem ser funcionalmente inativadas, por mutação ou por eventos epigenéticos, para os adenomas desenvolverem-se. O **APC é um regulador negativo importante de β-catenina, um componente da via de sinalização WNT** (Capítulo 5). A proteína APC normalmente se liga à degradação de β-catenina e a promove. Com a perda da função de APC, a β-catenina se acumula e transloca para o núcleo, onde ativa a transcrição de genes, como os que codificam MYC e ciclina DI, que promovem a proliferação. Isso é acompanhado por mutações adicionais, como mutações de ativação em *KRAS*, que também promovem o crescimento e evitam a apoptose. A conclusão de que a mutação de *KRAS* é um evento tardio é sustentada pela observação de que as mutações estão presentes em menos de 10% de adenomas com menos de 1 cm de diâmetro, em 50% dos adenomas maiores do que 1 cm de diâmetro e em 50% dos adenocarcinomas invasivos. A progressão neoplásica também está associada a mutações em outros genes supressores de tumor, como os que codificam

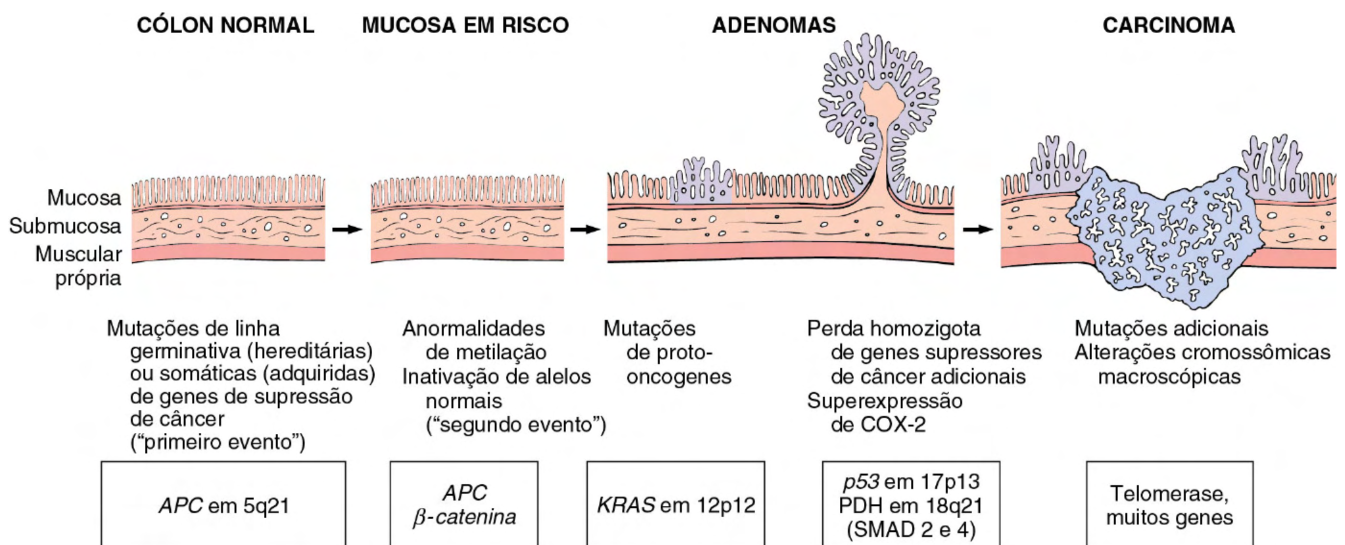


Figura 14-36 Alterações morfológicas e moleculares na sequência adenoma-carcinoma. Postula-se que a perda de uma cópia normal do gene supressor tumoral APC ocorra mais cedo. As pessoas podem nascer com um alelo mutante, tornando-se extremamente propensas ao desenvolvimento de câncer de cólon, ou a inativação de APC pode ocorrer mais tarde na vida. Esse é o "primeiro evento", segundo a hipótese de Knudson. A perda da cópia intacta do APC ocorre em seguida ("segundo evento"). Outras mutações que envolvem *KRAS* e *SMAD2*, e *SMAD4*, e o gene supressor tumoral *TP53*, levam ao surgimento de carcinoma, em que ocorrem mutações adicionais. Embora possa haver uma sequência preferida temporal para essas alterações, é o efeito agregado das mutações, em vez da sua ordem de ocorrência, que parece mais crítica.

SMAD2 e *SMAD4*, que são efetores de sinalização de TGF-β. Pelo fato de a sinalização do TGF-β normalmente inibir o ciclo celular, a perda desses genes pode possibilitar crescimento celular descontrolado. O gene supressor de tumor *TP53* está mutado em 70-80% dos cânceres do cólon, mas é pouco frequentemente afetado em adenomas, sugerindo que mutações de *TP53* também ocorrem em fases tardias da progressão do tumor. A "perda da função" de *TP53* e outros genes supressores de tumor frequentemente é causada por deleções cromossômicas, destacando a instabilidade cromossômica como um marco da via APC/β-catenina. Alternativamente, os genes supressores de tumor podem ser silenciados por metilação de ilhas de CpG, uma região 5´ de alguns genes que frequentemente inclui o promotor e o local de início da transcrição. A expressão de telomerase também aumenta à medida que as lesões se tornam mais avançadas.

- **Via de instabilidade de microssatélites**. Em pacientes com deficiência de reparo de DNA (devido à perda de genes de reparo, como discutido anteriormente), as mutações se acumulam em repetições microssatélites, uma condição chamada de **instabilidade microssatélite**. Essas mutações geralmente são silenciosas porque os microssatélites tipicamente estão localizados em regiões não codificadoras, mas outras sequências microssatélites estão localizadas nas regiões de codificação ou promotoras de genes envolvidos na regulação do crescimento celular, como aquelas de codificação do receptor TGF-β tipo II e a proteína proapoptótica BAX (Fig. 14-37). Pelo fato de o TGF-β inibir a proliferação de células epiteliais do cólon, mutantes do receptor TGF-β tipo II podem contribuir para o crescimento celular descontrolado, enquanto a perda de BAX pode aumentar a sobrevida de clones geneticamente anormais. Mutações no oncogene BRAF e silenciamento de grupos distintos de genes devido à hipermetilação da ilha CpG também são comuns em cânceres que se desenvolvem através de defeitos de reparo do DNA. Por outro lado, *KRAS* e *TP53* tipicamente não são mutados. Assim, a combinação de instabilidade microssatélite, mutação de *BRAF* e metilação de alvos específicos, como *MLHI*, é a assinatura dessa via de carcinogênese.

MORFOLOGIA

Em geral, os adenocarcinomas são distribuídos de maneira aproximadamente igual ao longo de todo o comprimento do cólon. ***Os tumores no cólon proximal geralmente crescem como massas polipoides, exofíticas,*** que se estendem ao longo de uma parede do ceco de grosso calibre e cólon ascendente; esses tumores raramente causam obstrução. Em contrapartida, **os carcinomas do cólon distal tendem a ser lesões anulares que produzem constrições em "anel de guardanapo"** e estreitamento luminal (Fig. 14-38), às vezes até o ponto de obstrução. Ambas as formas crescem na parede do intestino ao longo do tempo e podem ser palpáveis como massas sólidas. As características gerais microscópicas de adenocarcinomas do cólon dos lados direito e esquerdo são semelhantes. A maioria dos tumores é composta de células colunares altas que se assemelham ao epitélio displásico encontrado em adenomas (Fig. 14-39, A). O componente invasivo desses tumores desencadeia uma resposta desmoplásica estromal forte, que é responsável pela sua consistência firme característica. Alguns tumores pouco diferenciados formam poucas glândulas (Fig. 14-39, B). Outros podem produzir mucina abundante que se acumula na parede intestinal, e estes têm prognóstico sombrio. Os tumores também podem ser compostos por células em anel de sinete, que são semelhantes àquelas dos cânceres gástricos (Fig. 14-39, C).

Características Clínicas

A disponibilidade de triagem endoscópica combinada com o reconhecimento de que a maioria dos carcinomas surge dentro dos adenomas apresenta uma oportunidade única para a prevenção do câncer. Infelizmente, cânceres colorretais se desenvolvem insidiosamente e podem, portanto, passar despercebidos por longos períodos. Os cânceres de ceco e outros tipos de *câncer do lado direito do cólon* na maioria das vezes chamam a atenção dos médicos pela aparência de *fadiga e fraqueza devido à anemia ferropriva*. Assim, é uma máxima clínica de que a causa subjacente da anemia ferropriva em um

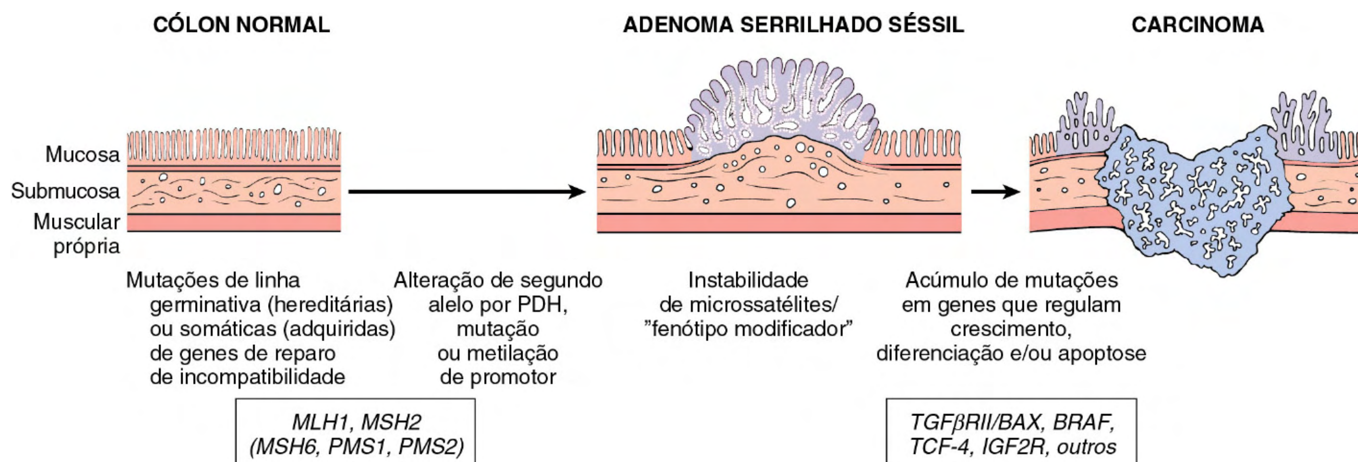


Figura 14-37 Alterações morfológicas e moleculares da via de reparo de incompatibilidade de carcinogênese do cólon. Defeitos em genes de reparo de incompatibilidade resultam em instabilidade de microssatélites e possibilitam acúmulo de mutações em inúmeros genes. Se essas mutações afetam genes envolvidos na sobrevivência e proliferação da célula, podem desenvolver câncer. PDH, perda de heterozigosidade.

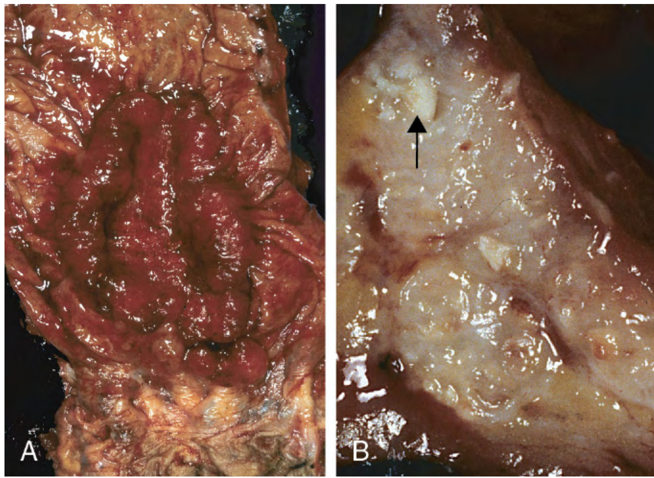


Figura 14-38 Carcinoma colorretal. **A**, Câncer retal ulcerado circunferencial. Observe a mucosa anal na parte inferior da imagem. **B**, Câncer de cólon sigmoide que invadiu através da muscular própria e está presente no tecido adiposo subseroso (*à esquerda*). Áreas de necrose esbranquiçada estão presentes dentro da parede do cólon (*seta*).

homem mais velho ou na mulher na pós-menopausa é o câncer gastrointestinal até prova em contrário. *Adenocarcinomas colorretais do lado esquerdo* podem produzir *sangramento oculto*, *mudanças nos hábitos intestinais* ou desconforto no quadrante inferior esquerdo, com *cólicas*.

Embora padrões histológicos pouco diferenciados e mucinosos estejam associados a pior prognóstico, *os dois fatores prognósticos mais importantes são profundidade de invasão e presença ou ausência de metástases linfonodais*. A invasão na muscular própria significa sobrevida significativamente reduzida, que é diminuída ainda mais pela presença de metástases linfonodais (Fig. 14-40, A). Esses fatores foram originalmente reconhecidos por Dukes e Kirklin, e formam o núcleo da classificação TNM (tumor-linfonodo-metástase) (Tabela 14-8) e o sistema de estadiamento (Tabela 14-9) da American Joint Committee on Cancer. Independentemente do estágio, no entanto, alguns pacientes com pequeno número de metástases passam bem durante anos após a ressecção de nódulos tumorais distantes. Essa observação mais uma vez enfatiza a heterogeneidade clínica e molecular dos carcinomas colorretais. As metástases podem envolver linfonodos regionais, pulmões (Fig. 14-40, B) e os ossos, mas, por causa da drenagem portal, o fígado é o local mais comum de lesões metastáticas (Fig. 14-40, C). O reto não drena através da circulação portal, e metástases de carcinomas da região anal frequentemente circundam o fígado.

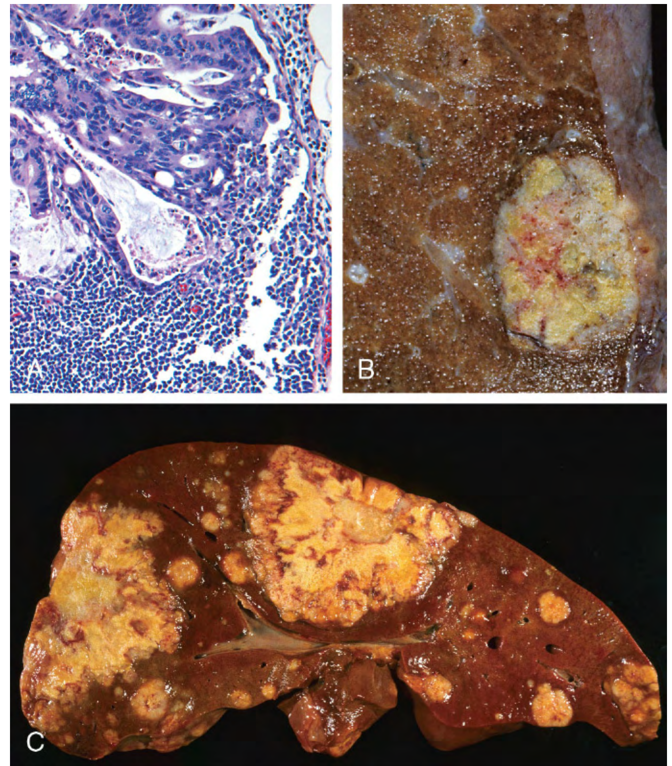


Figura 14-40 Carcinoma colorretal metastático. **A**, Metástase em linfonodo. Observe as estruturas glandulares dentro do seio subcapsular. **B**, Nódulo subpleural solitário de carcinoma colorretal metastático para o pulmão. **C**, Fígado contendo duas metástases grandes e muitas outras menores. Observe a necrose central dentro de metástases.

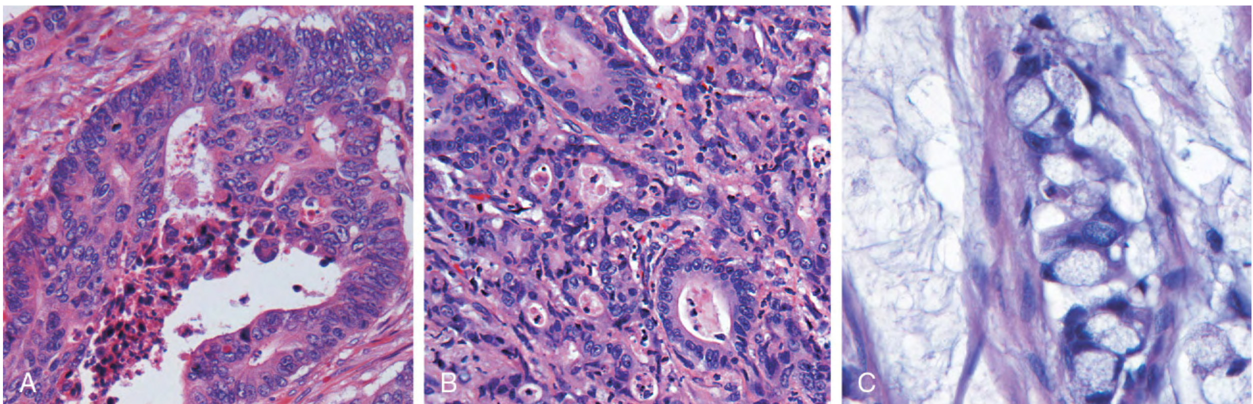


Figura 14-39 Aparência histológica de carcinoma colorretal. **A**, Adenocarcinoma bem diferenciado. Observe os núcleos alongados, hipercromáticos. Detritos necróticos, presentes na luz glândula, são típicos. **B**, Adenocarcinoma precariamente diferenciado forma algumas glândulas, mas é composto em grande parte de ninhos infiltrativos de células tumorais. **C**, Adenocarcinoma mucinoso com células em anel de sinete e lagos de mucina extracelular.

Tabela 14-8 Classificação de Tumor-Nodo (linfonodo)-Metástase (TNM) da AJCC de Carcinoma Colorretal

Designação	Descrição
Tumor	
Tis	Displasia *in situ* ou carcinoma intramucoso
T1	Tumor invade submucosa
T2	Tumor invade, mas não através da muscular própria
T3	Tumor invade através da muscular própria
T4	Tumor invade órgãos adjacentes ou peritônio visceral
Linfonodos Regionais	
NX	Linfonodos não podem ser avaliados
N0	Sem metástase de linfonodo regional
N1	Metástase em um a três linfonodos regionais
N2	Metástase em quatro ou mais linfonodos regionais
Metástases a Distância	
MX	Metástase a distância não pode ser avaliada
M0	Sem metástases a distância
M1	Metástases a distância ou semeadura dos órgãos abdominais

AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Tabela 14-9 Estadiamento e Sobrevivência do Câncer Colorretal da AJCC

Estágio*	Critério de Tumor-Linfonodo-Metástase (TNM)			Sobrevida de 5 Anos (%)
	T	N	M	
I	T1,T2	N0	M0	74
II				
IIA	T3	N0	M0	67
IIB	T4	N0	M0	59
III				
IIIA	T1,T2	N1	M0	73
IIIB	T3,T4	N1	M0	46
IIIC	Qualquer T	N2	M0	28
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	6

*O estadiamento do câncer colorretal é baseado na classificação TNM (Tabela 14-8). Por exemplo, um tumor T3 sem metástase nodal ou a distância é classificado como estágio IIA e associado a uma taxa de sobrevida de cinco anos de 67%.
AJCC, American Joint Committee on Cancer.

RESUMO

Pólipos Colônicos, Adenomas e Adenocarcinomas

- *Pólipos intestinais* podem ser classificados como não neoplásicos ou neoplásicos. Os pólipos não neoplásicos podem ainda ser definidos como inflamatórios, hamartomatosos ou hiperplásicos.
- *Pólipos inflamatórios* formam-se como resultado de ciclos crônicos de lesão e cura.
- *Pólipos hamartomatosos* ocorrem esporadicamente ou como parte de doenças genéticas. Neste último caso, eles são frequentemente associados a aumento do risco de malignidade.
- Pólipos hiperplásicos são proliferações epiteliais benignas mais comumente encontradas no cólon esquerdo e reto. Não são de origem reativa, em contraste com pólipos hiperplásicos gástricos; não têm potencial maligno e devem ser diferenciados de *adenomas sésseis serrilhados*.
- Pólipos epiteliais neoplásicos benignos do intestino são denominados *adenomas*. A característica principal dessas lesões, que são precursoras dos adenocarcinomas do cólon, é a displasia citológica.
- Em contraste com adenomas tradicionais, os *adenomas sésseis serrilhados* não apresentam displasia citológica e compartilham características morfológicas com pólipos hiperplásicos.
- *A polipose adenomatosa familiar* (PAF) e o *câncer colorretal não polipose hereditário* (CCNPH) são as formas mais comuns de câncer de cólon familiar. A PAF é causada por mutações, os pacientes geralmente têm mais de 100 adenomas e desenvolvem câncer de cólon antes dos 30 anos de idade.
- CCNPH é causado por mutações em genes de reparo do DNA. Os pacientes com CCNPH têm muito menos pólipos e desenvolvem câncer em idade mais avançada do que aqueles típicos para pacientes com PAF, mas em idade mais jovem do que em pacientes com câncer de cólon esporádico.
- PAF e CCNPH são exemplos de duas vias distintas de transformação neoplásica, sendo que ambas contribuem para o câncer de cólon esporádico.
- A grande maioria dos cânceres de cólon são adenocarcinomas. Os dois fatores prognósticos mais importantes são *profundidade da invasão* e presença ou ausência de *metástases linfonodais*.

APÊNDICE

O apêndice é um divertículo verdadeiro normal do ceco. Como qualquer divertículo, é propenso a inflamação aguda e crônica, e a apendicite aguda é uma entidade relativamente comum. Outras lesões, como tumores, também podem ocorrer no apêndice, mas são muito menos comuns.

APENDICITE AGUDA

A apendicite aguda é mais comum em adolescentes e adultos jovens, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária. O risco de apendicite é de 7% durante a vida; os homens são acometidos ligeiramente com mais frequência do que as mulheres. Apesar da prevalência de apendicite aguda, o diagnóstico pode ser difícil de confirmar no pré-operatório, e a condição pode ser confundida com linfadenite mesentérica (geralmente secundária a infecção não reconhecida por *Yersinia* ou enterocolite viral), salpingite aguda, gravidez ectópica, *mittelschmerz* (dor associada à ovulação) e diverticulite de Meckel.

PATOGENIA

Acredita-se que a apendicite aguda seja iniciada por aumentos progressivos da pressão intraluminal, que comprometem o fluxo venoso. Em 50-80% dos casos, a apendicite aguda está associada a obstrução luminal evidente, geralmente por uma

massa de fezes pequena, semelhante a uma pedra, ou **fecalito,** ou, menos comumente, um cálculo biliar, tumor ou massa de vermes. Lesão isquêmica e estase de conteúdo luminal, que favorecem a proliferação bacteriana, desencadeiam respostas inflamatórias que incluem edema do tecido e infiltração neutrofílica da luz, parede muscular e tecidos moles periapendiceais.

MORFOLOGIA

Na apendicite aguda precoce, vasos subserosos estão congestionados, e um modesto infiltrado neutrofílico perivascular está presente em todas as camadas da parede. A reação inflamatória transforma a serosa normal, brilhante, em uma superfície eritematosa embaçada, de aparência granular. Embora neutrófilos da mucosa e ulceração superficial focal frequentemente estejam presentes, esses achados não são específicos, e o diagnóstico de apendicite aguda requer infiltração neutrofílica da muscular própria. Em casos mais graves, abscessos focais podem formar-se dentro da parede (**apendicite supurativa aguda**) e podem até evoluir para grandes áreas de úlcera hemorrágica e necrose gangrenosa que se estende para a serosa, criando **apendicite gangrenosa aguda**, que muitas vezes é seguida por ruptura e peritonite supurativa.

Características Clínicas

Tipicamente, a apendicite aguda precoce produz dor periumbilical que finalmente localiza-se no quadrante inferior direito, acompanhada de vômitos, náuseas, febre baixa e discreto aumento na contagem de leucócitos periféricos. Um achado físico clássico é o *sinal de McBurney*, sensibilidade profunda observada em um local a dois terços da distância do umbigo até a coluna ilíaca anterossuperior direita (ponto de McBurney). Esses sinais e sintomas muitas vezes estão ausentes, no entanto, criando dificuldade para o diagnóstico clínico.

TUMORES DO APÊNDICE

O tumor mais comum do apêndice é o *carcinoide*. É geralmente descoberto incidentalmente, no momento da cirurgia ou no exame de um apêndice ressecado. Essa neoplasia mais frequentemente envolve a extremidade distal do apêndice, onde se produz um inchaço bulbar sólido de até 2-3 cm de diâmetro. Embora as extensões intramural e transmural possam ser evidentes, as metástases linfonodais são pouco frequentes e a disseminação distante é excepcionalmente rara. *Adenomas* convencionais ou *adenocarcinomas não produtores de mucina* também ocorrem no apêndice, podendo causar obstrução e alargamento, que imitam as alterações de apendicite aguda. *Mucocele*, um apêndice dilatado e preenchido por mucina, pode simplesmente resultar de um apêndice obstruído que contém mucina inspissada ou pode ser consequência de *cistadenoma mucinoso* ou *cistadenocarcinoma mucinoso*. Neste último caso, a invasão através da parede do apêndice pode levar a semeadura e propagação intraperitoneal. Nas mulheres, os implantes peritoneais resultantes podem ser confundidos com tumores ovarianos mucinosos. Nos casos mais avançados, o abdome é preenchido com mucina semissólida tenaz, uma condição chamada *pseudomixoma peritoneal*. Essa doença disseminada intraperitoneal pode ser mantida sob controle durante anos por meio de redução repetida do volume, mas na maioria dos casos é, em última instância, fatal.

RESUMO

Apêndice

- A *apendicite aguda* é mais comum em crianças e adolescentes. Acredita-se que seja iniciada por aumento da pressão intraluminal decorrente de obstrução da luz apendicular, o que compromete o fluxo venoso.
- O tumor mais comum do apêndice é o *carcinoide*.
- A apresentação clínica do *adenocarcinoma do apêndice* pode ser indistinguível da de apendicite aguda.

BIBLIOGRAFIA

CAVIDADE ORAL

Hennessey PT, Westra WH, Califano JA: Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. J Dent Res 88:300, 2009. *[Discussion of head and neck cancers associated with HPV.]*

Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH: The molecular biology of head and neck cancer. Nat Rev Cancer 11:9, 2011. *[An up to date discussion of the molecular biology of head and neck cancer.]*

Leivo I: Insights into a complex group of neoplastic disease: advances in histopathologic classification and molecular pathology of salivary gland cancer. Acta Oncol 45:662, 2006. *[A good review of the histologic spectrum of salivary gland tumors.]*

ESÔFAGO

Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al: Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 128:3, 2011. *[The most current diagnostic definition of and therapeutic recommendations for eosinophilic esophagitis.]*

Sharma P: Clinical practice. Barrett's esophagus. N Engl J Med 361:2548, 2009. *[A comprehensive discussion of Barrett esophagus.]*

DOENÇA INFLAMATÓRIA DO ESTÔMAGO

Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE: Peptic ulcer disease. Lancet 374:1449, 2009. *[Summary of current understanding of peptic ulcer disease.]*

Mills JC, Shivdasani RA: Gastric epithelial stem cells. Gastroenterology 140:412, 2011. *[A good discussion of cell lineages and differentiation pathways in the gastric epithelium.]*

Polk DB, Peek RM Jr: *Helicobacter pylori:* gastric cancer and beyond. Nat Rev Cancer 10:403, 2010. *[A good review of H. pylori and mechanisms by which it is linked to gastric cancer.]*

DOENÇA NEOPLÁSICA DO ESTÔMAGO

Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS: Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. Gastroenterology 137:824, 2009. *[A meta-analysis of over 15,000 gastric cancer cases tested for EBV RNA.]*

Polk DB, Peek RM Jr: *Helicobacter pylori:* gastric cancer and beyond. Nat Rev Cancer 10:403, 2010. *[A good review of H. pylori and mechanisms by which it is linked to gastric cancer.]*

Sagaert X, Van Cutsem E, De Hertogh G, et al: Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7:336, 2010. *[A discussion of gastric MALT lymphoma pathogenesis.]*

OBSTRUÇÃO INTESTINAL

Kapur RP: Practical pathology and genetics of Hirschsprung's disease. Semin Pediatr Surg 18:212, 2009. *[A review of Hirschsprung disease etiology and diagnosis.]*

Muysoms FE, Miserez M, Berrevoet F, et al: Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. Hernia 13:407, 2009. *[An explanation of abdominal hernia classification.]*

TRANSTORNOS VASCULARES

Barnert J, Messmann H: Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 6:637, 2009. *[A good discussion of clinical approaches to lower GI bleeding.]*

Colgan SP, Taylor CT: Hypoxia: an alarm signal during intestinal inflammation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7:281, 2010. *[A review of signaling events activated by intestinal hypoxia.]*

Sneider EB, Maykel JA: Diagnosis and management of symptomatic hemorrhoids. Surg Clin North Am 90:17, 2010. *[A clinically oriented review of hemorrhoids.]*

DIARREIA DISABSORTIVA

Khan S, Chang L: Diagnosis and management of IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7:565, 2010. *[A recent review of IBS.]*

Moore SR, Lima NL, Soares AM, et al: Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increase risk of persistent diarrhea in children. Gastroenterology 139:1156, 2010. *[A detailed study of environmental enteropathy.]*

Pardi DS, Kelly CP: Microscopic colitis. Gastroenterology 140:1155, 2011. *[A review of collagenous and lymphocytic colitis.]*

Schuppan D, Junker Y, Barisani D: Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. Gastroenterology 137:1912, 2009. *[A recent review of celiac disease.]*

Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, et al: National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. Ann Intern Med 152:792, 2010. *[A consensus conference on lactose intolerance.]*

ENTEROCOLITE INFECCIOSA

Barton Behravesh C, Mody RK, Jungk J, et al: 2008 outbreak of *Salmonella* Saintpaul infections associated with raw produce. N Engl J Med 364:918, 2011. *[Analysis of a Salmonella epidemic.]*

John TJ, Dandona L, Sharma VP, Kakkar M: Continuing challenge of infectious diseases in India. Lancet 377:252, 2011. *[Review of enteric infections in India.]*

Kirkpatrick BD, Tribble DR: Update on human *Campylobacter jejuni* infections. Curr Opin Gastroenterol 27:1, 2011. *[Recent verview of Campylobacter gastroenteritis.]*

Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, et al: The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. Nature 467:711, 2010. *[A detailed analysis of toxin function in C. difficile pathogenesis.]*

Navaneethan U, Giannella RA: Infectious colitis. Curr Opin Gastroenterol 27:66, 2011. *[Good overview of infectious colitis.]*

Prince Christopher RH, David KV, John SM, Sankarapandian V: Antibiotic therapy for *Shigella* dysentery. Cochrane Database Syst Rev 1:CD006784, 2010. *[A meta-analysis of antibiotic effectiveness in dysentery.]*

van Lieshout L, Verweij JJ: Newer diagnostic approaches to intestinal protozoa. Curr Opin Infect Dis 23:488, 2010. *[Recent review of evolving diagnostic tools.]*

DIVERTICULITE DO SIGMOIDE

Eglinton T, Nguyen T, Raniga S, et al: Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. Br J Surg 97:952, 2010. *[Evaluation of outcome following acute episodes of diverticulitis.]*

Hall J, Hammerich K, Roberts P: New paradigms in the management of diverticular disease. Curr Probl Surg 47:680, 2010. *[A recent review of approaches to diverticulosis and diverticulitis management.]*

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Abraham C, Cho JH: Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 361:2066, 2009. *[A complete review of IBD mechanisms and genomics.]*

Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, et al: Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. N Engl J Med 361:2033, 2009. *[Identification of IL-10 receptor mutations in a subset of ulcerative colitis patients.]*

Goel GA, Kandiel A, Achkar JP, Lashner B: Molecular pathways underlying IBD-associated colorectal neoplasia: therapeutic implications. Am J Gastroenterol 106:719, 2011. *[A good review of colitis-associated cancer.]*

Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS: Inflammatory bowel disease. Annu Rev Immunol 28:573, 2010. *[A review of immune mechanisms in IBD.]*

Marchiando AM, Graham WV, Turner JR: Epithelial barriers in homeostasis and disease. Annu Rev Pathol 5:119, 2010. *[A review of intestinal epithelial barrier function and its implications in IBD and other disorders.]*

Molodecky NA, Panaccione R, Ghosh S, et al: Challenges associated with identifying the environmental determinants of the inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 17:1792, 2011. *[A good discussion of environmental IBD triggers.]*

Turner JR: Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat Rev Immunol 9:799, 2009. *[An analysis of epithelial-immune interactions in gastrointestinal disease.]*

PÓLIPOS COLÔNICOS E DOENÇA NEOPLÁSICA

Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al: Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut 59:975, 2010. *[A review of Peutz-Jeghers disease etiology and management.]*

Boland CR, Goel A: Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology 138:2073, 2010. *[A discussion of the microsatellite instability pathway of colon cancer.]*

Hardwick JC, Kodach LL, Offerhaus GJ, van den Brink GR: Bone morphogenetic protein signalling in colorectal cancer. Nat Rev Cancer 8:806, 2008. *[A good review of signaling pathways in colon cancer.]*

Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW: Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology 138:2044, 2010. *[A comprehensive review of colon cancer syndromes.]*

Jass JR: Colorectal polyposes: from phenotype to diagnosis. Pathol Res Pract 204:431, 2008. *[A morphology-focused review of polyposis syndromes.]*

Noffsinger AE: Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. Annu Rev Pathol 4:343, 2009. *[A detailed review of sessile serrated adenomas and the mechanisms by which they develop and progress.]*

Pino MS, Chung DC: The chromosomal instability pathway in colon cancer. Gastroenterology 138:2059, 2010. *[A review of colon cancer genetics.]*

APÊNDICE

Cartwright SL, Knudson MP: Evaluation of acute abdominal pain in adults. Am Fam Physician 77:971, 2008. *[A clinically oriented approach to the acute abdomen.]*

Deschamps L, Couvelard A: Endocrine tumors of the appendix: a pathologic review. Arch Pathol Lab Med 134:871, 2010. *[A pathology-focused review of appendiceal carcinoid tumors.]*

Tang LH: Epithelial neoplasms of the appendix. Arch Pathol Lab Med 134:1612, 2010. *[A review of appendiceal cancers.]*

CAPÍTULO 15

Fígado, Vesícula Biliar e Trato Biliar

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O FÍGADO

O fígado e seus acompanhantes, a árvore biliar e a vesícula biliar, são considerados juntos devido à proximidade anatômica e às suas funções inter-relacionadas, e também devido às características comuns de algumas doenças que afetam esses órgãos. Este capítulo foca principalmente o fígado porque, sem dúvida, ele possui o principal papel na fisiologia normal e é o local para o desenvolvimento de ampla gama de doenças.

Localizado no cruzamento entre o trato digestório e o restante do corpo, o fígado exerce o crítico trabalho de manter a homeostasia metabólica do corpo. Isso inclui o processamento de aminoácidos, carboidratos, lipídios e vitaminas da dieta, e a síntese de muitas proteínas plasmáticas e a detoxificação e excreção para a bile de produtos de eliminação endógenos e xenobióticos. Assim, não é surpreendente que o fígado seja vulnerável a ampla variedade de insultos metabólicos, tóxicos, microbianos e circulatórios. Em alguns casos, o fígado é o local da doença primária. Em outros, o comprometimento hepático é secundário a algumas das doenças mais comuns em seres humanos, como descompensação cardíaca, diabetes e infecções extra-hepáticas.

O fígado possui enorme reserva funcional, e a regeneração sempre ocorre, com exceção da mais fulminante das doenças hepáticas. A remoção cirúrgica de 60% do fígado em uma pessoa normal é acompanhada de descompensação hepática mínima e transitória, com recuperação da maioria de sua massa por regeneração em um intervalo de 4-6 semanas. Em pacientes que apresentam necrose hepática maciça, a recuperação quase perfeita pode ocorrer se o paciente sobreviver ao insulto metabólico da falência hepática. A reserva funcional e a capacidade regenerativa do fígado mascaram o impacto clínico da lesão hepática inicial. Entretanto, com a progressão da doença difusa ou a interrupção do fluxo sanguíneo ou biliar, as consequências

As contribuições dos Drs. Jim Crawford e Nelson Fausto nas edições anteriores para este capítulo são de reconhecido agradecimento.

Tabela 15-1 Consequências Clínicas das Doenças Hepáticas

Sinais Característicos da Disfunção Hepática Grave
Icterícia e colestase
Hipoalbuminemia
Hiperamoniemia
Hipoglicemia
Eritema palmar
Angiomas em aranha
Hipogonadismo
Ginecomastia
Perda de peso
Atrofia muscular
Hipertensão Portal Associada à Cirrose
Ascite com ou sem peritonite bacteriana espontânea
Esplenomegalia
Varizes esofágicas
Hemorroidas
Cabeça de medusa — pele abdominal
Complicações Devidas à Insuficiência Hepática
Coagulopatia
Encefalopatia hepática
Síndrome hepatorrenal
Hipertensão portopulmonar
Síndrome hepatopulmonar

Tabela 15-2 Avaliação Laboratorial das Doenças do Fígado

Categoria de Testes	Medição no Soro*
Integridade dos hepatócitos	Enzimas hepatocelulares citosólicas† *Aspartato aminotransferase sérica* (AST) *Alanina aminotransferase sérica* (ALT) *Lactato desidrogenase sérica* (LDH)
Função excretora biliar	Substâncias secretadas na bile† *Bilirrubina sérica* *Total*: não conjugada mais conjugada *Direta*: conjugada somente *Delta*: ligada covalentemente à albumina Bilirrubina na urina Ácidos biliares séricos Enzimas da membrana plasmática (por lesão do canalículo biliar) † *Fosfatase alcalina sérica* *γ-glutamil transpeptidase sérica* 5′-nucleotidase sérica
Função dos hepatócitos	Proteínas secretadas para dentro do sangue *Albumina sérica*‡ *Tempo de protrombina*† (fatores V, VII, X, protrombina, fibrinogênio) Metabolismo dos hepatócitos Amônia sérica† Teste de exalação com aminopirina (desmetilação hepática) ‡ Eliminação de galactose (injeção intravenosa) ‡

*Os testes mais comuns estão *em itálico*.
†Uma elevação significa doença hepática.
‡Uma diminuição significa doença hepática.

da função hepática transtornada tornam-se graves e até com ameaça à vida.

SÍNDROMES CLÍNICAS

As principais síndromes clínicas da doença hepática são insuficiência hepática, cirrose, hipertensão portal e colestase. Essas condições possuem manifestações clínicas características (Tabela 15-1) e uma bateria de testes para sua avaliação (Tabela 15-2), sendo a biópsia hepática o padrão-ouro de procedimento para o diagnóstico.

Insuficiência Hepática

A consequência clínica mais grave da doença hepática é a insuficiência hepática. Ela frequentemente é o ponto final do dano progressivo ao fígado, pela destruição insidiosa dos hepatócitos ou por ondas individualizadas e repetitivas de dano parenquimatoso. De forma menos comum, a insuficiência hepática se desenvolve como resultado da destruição súbita e maciça do fígado. Qualquer que seja a sequência, 80-90% da capacidade funcional hepática já deve ter sido perdida antes que suceda a insuficiência hepática. Em muitos casos, a balança é inclinada para a descompensação por doenças intercorrentes ou por eventos que impõem demandas ao fígado. Elas incluem infecção sistêmica, distúrbios eletrolíticos, grande cirurgia, insuficiência cardíaca e sangramento gastrointestinal.

Os padrões de lesão que podem causar insuficiência hepática caem em três categorias:

- *Insuficiência aguda do fígado com necrose hepática maciça*. Mais frequentemente induzida por *drogas* ou por *hepatite viral*, a insuficiência hepática aguda é caracterizada por insuficiência hepática clínica que progrediu a partir de um conjunto inicial de sintomas para encefalopatia hepática em um intervalo de 2-3 semanas. Um curso mais longo, que pode durar até três meses, é chamado de insuficiência hepática subaguda. *A histologia característica correlacionada à insuficiência hepática aguda é a necrose hepática maciça*, independentemente da causa original. É uma doença rara, mas que ameaça a vida e frequentemente demanda o transplante hepático.
- *Doença hepática crônica*. Esse é o caminho mais comum para insuficiência hepática e o ponto final do dano hepático crônico. Apesar de todos os componentes estruturais do fígado estarem envolvidos na fase final da doença hepática crônica, o processo inicial que leva ao dano crônico do fígado pode ser classificado como primariamente hepatocitário (ou *parenquimatoso*), biliar ou vascular. Independentemente dos fatores iniciadores, a doença hepática crônica frequentemente termina em cirrose, como descrito adiante.
- *Insuficiência hepática sem necrose franca*. Essa forma é menos comum do que as formas descritas anteriormente; os hepatócitos podem ser viáveis, mas incapazes de desempenhar função metabólica normal. As condições em que essa forma pode ser vista com mais frequência são a lesão mitocondrial na síndrome de Reye, o fígado gorduroso da gravidez e algumas doenças decorrentes da toxicidade por drogas e toxinas.

Características Clínicas

Os sinais clínicos da insuficiência hepática por doenças crônicas do fígado são muito semelhantes, independentemente da causa da doença. *Icterícia* é um achado quase invariável. A síntese e a secreção deficientes de albumina pelo fígado levam a *hipoalbuminemia*, que predispõe ao edema periférico. A *hiperamoniemia* é atribuída ao mau funcionamento do ciclo da ureia no fígado. Os sinais e sintomas da doença crônica incluem o *eritema palmar* (um reflexo da vasodilatação local) e *angiomas em aranha* da pele. Cada angioma é uma arteríola central dilatada pulsátil da qual irradiam pequenos vasos. Também pode ocorrer metabolismo prejudicado dos estrogênios e, consequentemente, hiperestrogenemia, que, no homem, leva a *hipogonadismo* e *ginecomastia*. A

insuficiência hepática aguda pode se manifestar por icterícia ou encefalopatia hepática, mas os outros sinais clínicos característicos da doença crônica do fígado estão ausentes ao exame físico.

A insuficiência hepática ameaça a vida por uma série de razões. O acúmulo de metabólitos tóxicos pode ter uma série de efeitos, e os pacientes são altamente suscetíveis à insuficiência de múltiplos sistemas de órgãos. Assim, insuficiência respiratória com pneumonia e sepse combinam-se à insuficiência renal para tirar a vida de muitos pacientes com insuficiência hepática. Desenvolve-se *coagulopatia* atribuível à síntese hepática prejudicada dos fatores da cascata de coagulação. A tendência hemorrágica resultante pode levar a sangramento gastrointestinal maciço, bem como a sangramento em outros locais. A absorção intestinal de sangue impõe uma carga metabólica ao fígado, o que piora a extensão da insuficiência hepática.

A perspectiva da insuficiência hepática é particularmente grave para pessoas com doença crônica do fígado. Evolução descendente rápida é usual, com a morte ocorrendo dentro de semanas a alguns meses em cerca de 80% dos casos. Cerca de 40% dos pacientes com insuficiência hepática aguda podem se recuperar espontaneamente. O transplante de fígado na insuficiência hepática aguda ou crônica pode ser curativo. As condições que contribuem para morbidade acentuada e eventual mortalidade associadas à doença hepática grave são discutidas a seguir.

Icterícia e Colestase

A icterícia resulta da retenção da bile. A formação da bile pelo fígado serve para duas funções principais. Primeiro, a bile constitui a principal via para eliminação de bilirrubina, colesterol em excesso e xenobióticos que são insuficientemente hidrossolúveis para serem excretados na urina. Segundo, os ácidos biliares secretados e as moléculas de fosfolipídios promovem a emulsificação da gordura da dieta na luz do tubo digestório. A formação da bile é um processo complexo que pode ser facilmente interrompido por uma gama de lesões hepáticas. Assim, *icterícia*, a alteração amarela da cor da pele e escleras (*icterus*), ocorre devido à retenção sistêmica de produtos da bilirrubina em valores séricos acima de 2,0 mg/dL (o valor normal em adultos é abaixo de 1,2 mg/dL). A *colestase* é definida como a retenção sistêmica, não só de bilirrubina, mas de outros solutos eliminados na bile (particularmente ácidos biliares e colesterol).

Bilirrubina e Ácidos Biliares

A bilirrubina é o produto final da degradação do heme (Fig. 15-1). A maior parte da produção diária (0,2-0,3 g) é derivada da degradação de eritrócitos senescentes pelo sistema fagocítico mononuclear, com o restante sendo derivado primariamente do metabolismo das hemoproteínas hepáticas. A destruição excessiva de progenitores eritroides na medula óssea devido à apoptose intramedular (eritropoiese ineficaz) é importante causa de icterícia em doenças hematológicas (Capítulo 11). Qualquer que seja a fonte, a heme oxigenase oxida o heme a biliverdina, que é então reduzida a bilirrubina pela biliverdina redutase. A bilirrubina assim formada fora do fígado, no interior de células do sistema fagocítico mononuclear (inclusive o baço), é liberada para se ligar à albumina sérica. O processamento hepático da bilirrubina envolve a seguinte sequência de eventos:

1. Captação mediada por transportador na membrana sinusoidal
2. Ligação à proteína citosólica e entrega ao retículo endoplasmático
3. Conjugação com uma ou duas moléculas de ácido glicurônico pela bilirrubina UDP-glicuroniltransferase
4. Excreção de glicuronídeos de bilirrubina atóxicos hidrossolúveis na bile. A maioria dos glicuronídeos de bilirrubina é desconjugada por β-glicuronidases bacterianas e degradada a urobilinogênios incolores. Os urobilinogênios e o resíduo de pigmento intacto são, em grande parte, excretados pelas fezes. Aproximadamente 20% dos urobilinogênios formados são reabsorvidos no íleo e cólon, retornados ao fígado e prontamente reexcretados na bile. Os ácidos biliares conjugados e não conjugados também são reabsorvidos no íleo e retornam ao fígado pela *circulação êntero-hepática*.

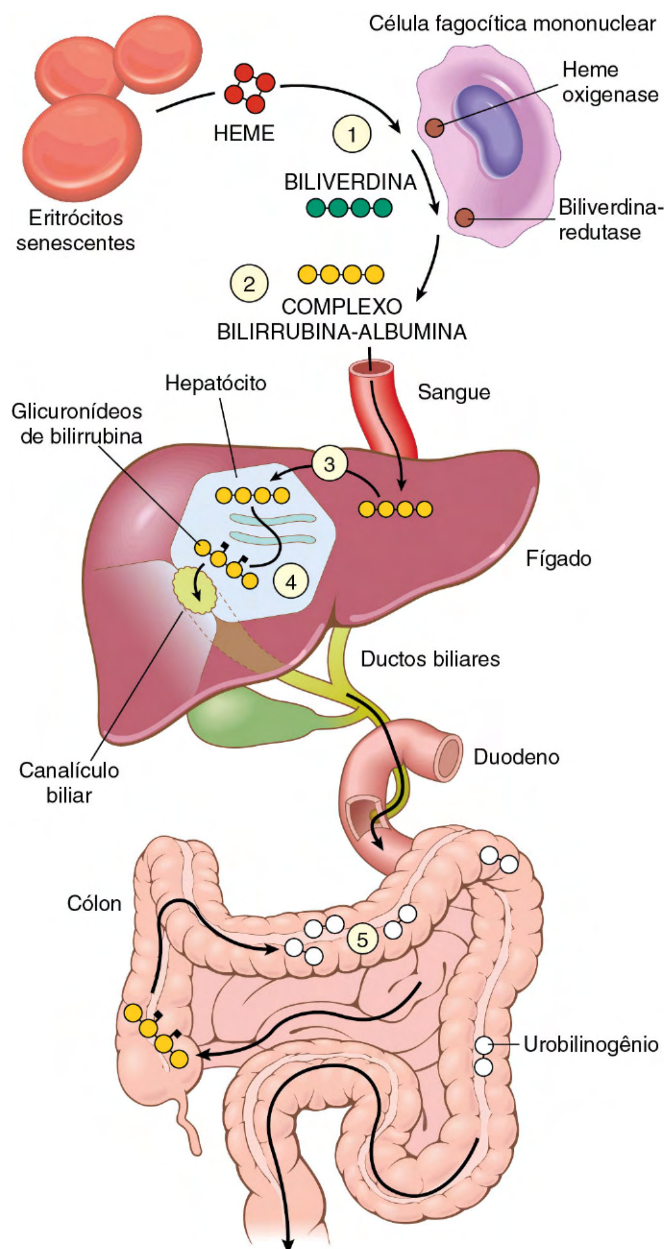


Figura 15-1 Metabolismo e eliminação da bilirrubina. *1*, A produção normal de bilirrubina (0,2-0,3 g/dia) provém principalmente da degradação de eritrócitos circulantes senescentes, com pequena contribuição da degradação de proteínas teciduais contendo heme. *2*, A bilirrubina extra-hepática é ligada à albumina sérica e transportada ao fígado. *3* e *4*, Captação hepatocelular (*3*) e glicuronidação (*4*) pela glicuronosiltransferase nos hepatócitos geram monoglicuronídios e diglicuronídios de bilirrubina, que são hidrossolúveis e prontamente excretados na bile. *5*, Bactérias intestinais desconjugam a bilirrubina e a degradam até urobilinogênios incolores. Os urobilinogênios e o resíduo dos pigmentos intactos são excretados nas fezes, com alguma reabsorção e reexcreção na bile.

PATOGENIA

No adulto normal, a taxa de produção sistêmica de bilirrubina é igual às taxas de captação hepática, conjugação e excreção biliar. A icterícia ocorre quando o equilíbrio entre a produção e a remoção de bilirrubina é perturbado; as principais doenças responsáveis por esse desequilíbrio estão listadas na Tabela 15-3. Mais de um mecanismo pode operar para causar a icterícia, especialmente na hepatite, quando há hiperbilirrubinemia não conjugada e conjugada. Na doença grave, os níveis de bilirrubina podem atingir 30-40 mg/dL.

Das várias causas de icterícia, as mais comuns são hepatite, obstrução do fluxo da bile (discutidos posteriormente neste capítulo) e anemia hemolítica (Capítulo 11). Uma vez que a maquinaria hepática para conjugar e excretar bilirrubina não amadurece completamente até cerca de duas semanas de idade, quase todo recém-nascido desenvolve hiperbilirrubinemia não conjugada transitória e branda, chamada de **icterícia neonatal** ou icterícia fisiológica do recém-nascido.

A icterícia também pode resultar de erros inatos do metabolismo, inclusive na:

- **Síndrome de Gilbert**, condição herdada relativamente comum (7% da população), benigna, um pouco heterogênea, que se apresenta com hiperbilirrubinemia branda, flutuante. A causa primária é a redução nos níveis hepáticos de glicuronosiltransferase atribuída à mutação no seu gene codificante; os polimorfismos nesse gene parecem ser responsáveis pela expressividade variável da doença. **A hiperbilirrubinemia não está associada a morbidade.**
- **Síndrome de Dubin-Johnson**, que resulta de um defeito hereditário autossômico recessivo na excreção hepatocelular de glicuronídeos de bilirrubina através da membrana canalicular. Os indivíduos afetados apresentam hiperbilirrubinemia conjugada. Além de apresentarem o fígado escuramente pigmentado (devido a polímeros de metabólitos de epinefrina, não à bilirrubina) e hepatomegalia, os pacientes não possuem problemas funcionais.

A colestase, que resulta da retenção do fluxo biliar devido a uma disfunção hepatocelular ou a uma obstrução biliar intra-hepática ou extra-hepática, também pode se manifestar como icterícia. Entretanto, em alguns casos, o *prurido* é um sintoma de apresentação, sem que a sua patogenia seja conhecida. *Xantomas cutâneos* (acúmulos focais de colesterol) às vezes aparecem, resultado de hiperlipidemia e excreção prejudicada de colesterol. *Um achado laboratorial característico é a fosfatase alcalina sérica elevada*, uma enzima presente no epitélio dos ductos biliares e na membrana canalicular dos hepatócitos. Uma isozima diferente de fosfatase alcalina normalmente está presente em muitos outros tecidos, como o osso, de modo que a origem hepática dos níveis aumentados no soro deve ser verificada. Outras manifestações do fluxo biliar reduzido são má absorção intestinal, incluindo absorção inadequada de vitaminas lipossolúveis A, D e K.

A obstrução biliar extra-hepática é frequentemente suscetível de alívio cirúrgico. Em contraste, a colestase causada por doenças da árvore biliar intra-hepática ou insuficiência secretória hepatocelular (coletivamente chamadas de colestase intra-hepática) não pode ser beneficiada por cirurgia (exceto transplante), e a condição do paciente pode ser piorada por um procedimento operatório. Assim, *há certa urgência em se fazer o diagnóstico correto da causa da icterícia e colestase*.

Tabela 15-3 Principais Causas da Icterícia

Hiperbilirrubinemia Predominantemente não Conjugada
Produção Excessiva de Bilirrubina
Anemias hemolíticas Reabsorção de sangue de hemorragias internas (p. ex., sangramento do trato alimentar, hematomas) Síndromes de eritropoiese ineficaz (p. ex., anemia perniciosa, talassemia)
Captação Hepática Reduzida
Interferência de drogas com sistemas de transporte na membrana Doença hepatocelular difusa (p. ex., hepatite viral ou induzida por drogas, cirrose)
Conjugação Prejudicada da Bilirrubina
Icterícia fisiológica do recém-nascido
Hiperbilirrubinemia Predominantemente Conjugada
Excreção Hepatocelular Diminuída
Deficiência de transportadores na membrana canalicular Disfunção da membrana canalicular induzida por drogas (p. ex., contraceptivos orais, ciclosporina) Dano ou toxicidade hepatocelular (p. ex., hepatite viral ou induzida por drogas, nutrição parenteral total, infecção sistêmica)
Fluxo Biliar Intra ou Extra-hepático Prejudicado
Destruição inflamatória de ductos biliares intra-hepáticos (p. ex., cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, doença do enxerto *versus* hospedeiro, transplante de fígado); cálculos e carcinoma do pâncreas.

RESUMO

Icterícia e Colestase

- A icterícia ocorre quando a retenção da bilirrubina eleva os valores séricos acima de 2,0 mg/dL.
- A hepatite e a obstrução intra ou extra-hepática da bile são as causas mais comuns da icterícia envolvendo o acúmulo de bilirrubina conjugada.
- As anemias hemolíticas são as causas mais comuns de icterícia envolvendo o acúmulo de bilirrubina não conjugada.
- A colestase é o bloqueio do fluxo da bile resultando na retenção de bilirrubina, ácidos biliares e colesterol.
- A fosfatase alcalina sérica se encontra comumente elevada nas condições colestáticas.

Encefalopatia Hepática

A encefalopatia hepática pode progredir rapidamente para insuficiência hepática aguda ou insidiosamente com o comprometimento gradual na insuficiência hepática crônica até a cirrose. Em qualquer um dos quadros, os pacientes com encefalopatia hepática apresentam um espectro de perturbações da consciência que variam desde anormalidades comportamentais a acentuada confusão e estupor ao coma profundo e morte. Essas alterações podem progredir ao longo de horas ou

dias na insuficiência hepática fulminante ou gradativamente em paciente com função hepática marginal por hepatopatia crônica. Os sinais neurológicos flutuantes associados incluem rigidez, hiper-reflexia, alterações eletroencefalográficas inespecíficas e, raramente, convulsões. Particularmente característico é o *asterixe* (também chamado de tremores das extremidades), no qual há movimentos rápidos, arrítmicos, de extensão-flexão da cabeça e das extremidades, mais bem vistos quando os braços são mantidos em extensão com os punhos dorsiflexionados.

Na grande maioria dos casos, há apenas pequenas alterações morfológicas no cérebro, como edema e uma reação astrocítica. Dois fatores parecem ser importantes para a gênese dessa doença:

- Grave perda de função hepatocelular
- Desvio do sangue da circulação portal para a circulação sistêmica ao redor do fígado cronicamente lesionado

No quadro agudo, uma elevação na amônia circulante, que impede a função neuronal e promove um edema cerebral generalizado, parece ser o evento-chave. No quadro crônico, a produção desequilibrada de neurotransmissores, particularmente nos sistemas monoaminérgicos, opioidérgicos, ácido γ-aminobutírico (GABA)-érgico e endocanabinoide levam a disfunção neuronal.

Cirrose

A cirrose é uma das 10 maiores causas de morte no mundo ocidental. Suas principais causas são infecções virais crônicas e esteato-hepatite alcoólica e não alcoólica (NASH), doenças autoimunes que afetam os hepatócitos e/ou canalículos biliares e sobrecarga de ferro. A *cirrose* é definida como um *processo difuso caracterizado por fibrose e pela conversão da arquitetura hepática normal em nódulos estruturados anormais*. Suas principais características por definição não são focais, mas envolvem a maioria (se não todo) o fígado afetado e incluem:

- *Septos fibrosos* na forma de faixas delicadas ou cicatrizes largas ao redor de múltiplos nódulos adjacentes. A fibrose disseminada é geralmente irreversível enquanto a doença persistir ou se as alterações vasculares relacionadas à doença são disseminadas, porém com a cessação da lesão causal pode ocorrer regressão da fibrose.
- *Nódulos parenquimatosos*, com diâmetros variando de muito pequenos (menores que 3 mm em diâmetro — micronódulos) a grandes (maiores que 1 cm — macronódulos), são circundados por septos fibrosos. Os hepatócitos nesses nódulos têm duas origens: (1) hepatócitos preexistentes, que no momento do estabelecimento da cirrose já apresentavam sinais replicativos de senescência; e (2) hepatócitos recém-originados capazes de replicação, que são derivados de células progenitoras encontradas nas adjacências do canal de Hering e dos pequenos canalículos biliares — o ninho de células-tronco hepatobiliares. Essas células progenitoras também dão origem às *reações ductulares*, encontradas na periferia da maioria dos nódulos cirróticos, onde o parênquima encontra a cicatriz estromal, e são acompanhados por células endoteliais em proliferação, miofibroblastos e células inflamatórias.

A única classificação satisfatória para a cirrose é baseada na etiologia subjacente presumida. Depois que todas as categorias de cirrose de causa conhecida forem excluídas, ainda restam cerca de 10% dos casos, que são chamados de cirrose criptogênica, apesar de nos últimos anos ter sido mostrado que a maioria deles se deve a NASH *burned-out*. Os princípios gerais são apresentados a seguir; as características distintivas para cada forma de cirrose são discutidas subsequentemente ao se tratar de cada doença.

PATOGENIA

Três processos são essenciais para a patogenia da cirrose: morte dos hepatócitos, deposição de matriz extracelular e reorganização vascular.

As alterações no tecido conjuntivo e na matriz extracelular (MEC) são comuns a todas as formas de cirrose. No fígado normal, a MEC consistindo em fibras colagenosas intersticiais (colágenos tipos I, III, V e XI) está presente somente na cápsula hepática nos tratos portais e ao redor das veias centrais. Os hepatócitos não apresentam membrana basal propriamente dita; em vez disso, uma delicada trama contendo colágeno tipo IV e outras proteínas ocupa o espaço entre as células endoteliais sinusoidais e os hepatócitos (espaço de Disse). De forma distinta, na cirrose, os colágenos tipos I e III e outros componentes da MEC são depositados no espaço de Disse (Fig. 15-2).

A principal fonte de colágeno na cirrose são as células estreladas perissinusoidais (chamadas de células de Ito), que ocupam o espaço de Disse. Apesar de funcionarem normalmente como células de reserva de vitamina A, durante o desenvolvimento da fibrose elas são ativadas e transformadas em miofibroblastos. Acredita-se que o estímulo para a ativação das células estreladas e para a produção de colágeno inclua espécies reativas de oxigênio, fatores de crescimento e citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 1 (IL-1) e as linfotoxinas, que podem ser produzidas por hepatócitos lesionados ou células de Kupffer ativadas e pelas células endoteliais sinusoidais. As células estreladas ativadas produzem fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas que podem estimular a sua própria proliferação e síntese de colágeno — particularmente, o fator de transformação do crescimento β (TGF-β). Os fibroblastos portais provavelmente também participam de algumas formas de cirrose. Durante o curso de uma doença hepática crônica, a fibrose é um processo dinâmico que envolve síntese, deposição e reabsorção de componentes da MEC, que são modulados pelo equilíbrio entre as metaloproteases e os inibidores teciduais de metaloproteases (Capítulo 2). Assim, mesmo no estágio avançado, se o processo da doença for alterado ou eliminado, pode ocorrer remodelamento significativo e talvez até a restauração da função hepática **(regressão cirrótica)**.

Lesões e modificações vasculares também têm papel importante no remodelamento do fígado para o estado cirrótico. A inflamação e a trombose de veias portais de artérias hepáticas e/ou de veias centrais podem promover zonas alternativas de hipoperfusão parenquimatosa, que resultam na atrofia do parênquima e hiperperfusão, com regeneração compensatória. A principal lesão vascular que contribui para defeitos na função hepática é a perda de fenestrações das células endoteliais sinusoidais (Fig. 15-2) e o desenvolvimento de shunts vasculares entre veia porta-veia hepática e artéria hepática-veia porta. Enquanto sinusoides normais têm células endoteliais fenestradas que permitem a livre troca de solutos entre o plasma e os hepatócitos, a perda de fenestrações e o

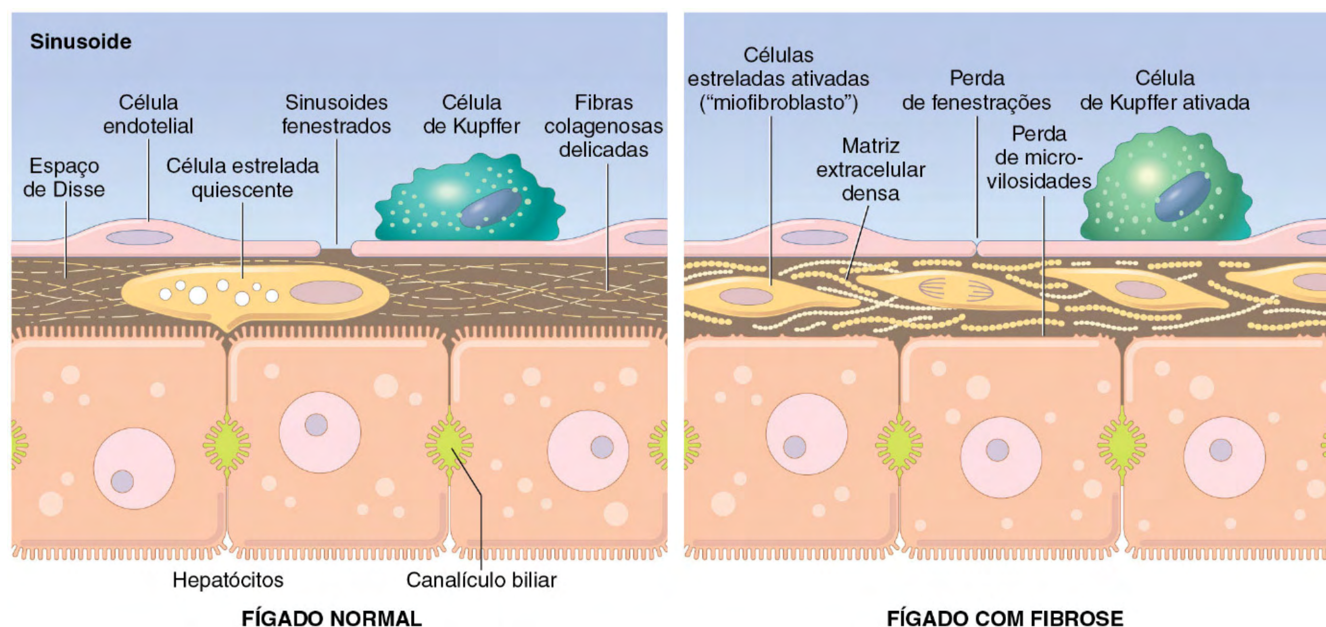


Figura 15-2 Fibrose hepática. No fígado normal, o espaço perissinusoidal (espaço de Disse) contém uma delicada rede de componentes da matriz extracelular. No fígado fibrótico, as células estreladas são ativadas a produzir uma densa camada de componentes de matriz que é depositada dentro do espaço perissinusoidal. A deposição de colágeno bloqueia as fenestrações endoteliais e impede a livre troca de substâncias a partir do sangue. As células de Kupffer também são ativadas e produzem citocinas que estão envolvidas na fibrose. Observe que esse esquema não está em escala; na realidade, o espaço de Disse é muito mais estreito do que é mostrado na ilustração.

espessamento da membrana basal convertem finos sinusoides em canais vasculares de alta pressão e grande velocidade, sem a devida troca de solutos. Em particular, o movimento de proteínas (p. ex., albumina, fatores de coagulação e lipoproteínas) entre os hepatócitos e o plasma é acentuadamente dificultado. Essas alterações funcionais são agravadas pela perda das microvilosidades da superfície dos hepatócitos, diminuindo significativamente a sua capacidade de transporte. Os shunts vasculares mencionados anteriormente levam a uma pressão vascular anormal dentro do fígado e contribuem para a disfunção hepática e a hipertensão portal, descritos adiante.

As causas de lesão da célula hepática que dão origem à cirrose são variadas e dependem da sua etiologia (viral, alcoólica, drogas). Como descrito anteriormente, as células hepáticas normais são substituídas por nódulos parenquimatosos derivados de hepatócitos sobreviventes e de novos hepatócitos gerados a partir de células-tronco. As células hepáticas regenerativas formam nódulos esféricos confinados por um septo fibroso.

RESUMO

Cirrose

- As três principais características da cirrose são: (1) comprometimento da maior parte ou de todo o fígado, (2) pontes de septos fibrosos e (3) nódulos parenquimatosos contendo um misto de hepatócitos senescentes e replicativos (frequentemente derivados de células progenitoras).
- A cirrose geralmente é um processo final que pode ter sido originado de múltiplas causas. As mais frequentes são hepatite crônica B e C, e esteato-hepatite não alcoólica. As menos frequentes são doenças autoimunes e biliares, e condições metabólicas, como a hemocromatose.
- As principais complicações da cirrose estão relacionadas com diminuição da função hepática, hipertensão portal e aumento do risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

Características Clínicas

Todas as formas de cirrose podem ser clinicamente silenciosas. Quando os sintomas aparecem, são tipicamente inespecíficos e incluem anorexia, perda de peso, fraqueza e, na doença avançada, debilitação franca. Insuficiência hepática incipiente ou manifesta pode desenvolver-se, usualmente precipitada pela carga metabólica imposta ao fígado, como pela infecção sistêmica ou hemorragia gastrointestinal. A maioria dos casos de cirrose fatal envolve um dos seguintes mecanismos:

- Insuficiência hepática progressiva
- Complicação relacionada com hipertensão portal
- Desenvolvimento de carcinoma hepatocelular

Hipertensão Portal

A resistência aumentada ao fluxo sanguíneo portal pode desenvolver-se em uma variedade de circunstâncias pré-hepáticas, intra-hepáticas e pós-hepáticas (discutidas adiante). *A causa intra-hepática dominante é a cirrose, responsabilizada pela maioria dos casos de hipertensão portal*. Muito menos frequentes são as condições de *hipertensão portal não cirrótica*, como a esquistossomose, a transformação gordurosa maciça, as doenças granulomatosas necrosantes (p. ex., sarcoidose e tuberculose miliar) e as doenças que afetam a microcirculação portal, exemplificadas pela *hiperplasia regenerativa nodular*.

A hipertensão portal na cirrose resulta da resistência aumentada ao fluxo portal no nível dos sinusoides e compressão das veias hepáticas centrais pela fibrose perivenular e nódulos parenquimatosos expansivos. Anastomoses entre os sistemas arterial e portal nos septos fibrosos também podem contribuir para a hipertensão portal, impondo pressão arterial ao sistema venoso hepático de baixa pressão. Outro fator importante na causa da hipertensão portal é o aumento do fluxo sanguíneo venoso portal resultante da circulação hiperdinâmica. Isso é causado pela vasodilatação arterial na circulação esplâncnica, resultado primariamente da produção aumentada de óxido nítrico (NO) no leito vascular. Ocorre em resposta à diminuição da eliminação de DNA bacteriano absorvido pelo intestino, que contorna as células de Kupffer devido ao desvio de sangue da circulação portal para a circulação sistêmica. A presença do DNA bacteriano promove produção elevada de NO. As principais consequências clínicas são discutidas a seguir (Fig. 15-3).

Ascite

Ascite refere-se à coleção de líquido em excesso na cavidade peritoneal. De modo geral, ela se torna clinicamente detectável quando pelo menos 500 mL acumulam-se, porém muitos litros podem se acumular e causar distensão abdominal maciça. Geralmente, a ascite é um líquido seroso que tem menos de 3 g/dL de proteína (principalmente albumina). Ainda mais importante, o gradiente de albumina do soro para a ascite é ≥1,1 g/dL. O líquido pode conter número escasso de células mesoteliais e leucócitos mononucleares. O influxo de neutrófilos sugere que há infecção secundária, enquanto a presença de eritrócitos indica possível câncer intra-abdominal disseminado. Na ascite de longa duração, a filtração de líquido peritoneal através dos linfáticos transdiafragmáticos pode produzir hidrotórax, mais frequentemente do lado direito.

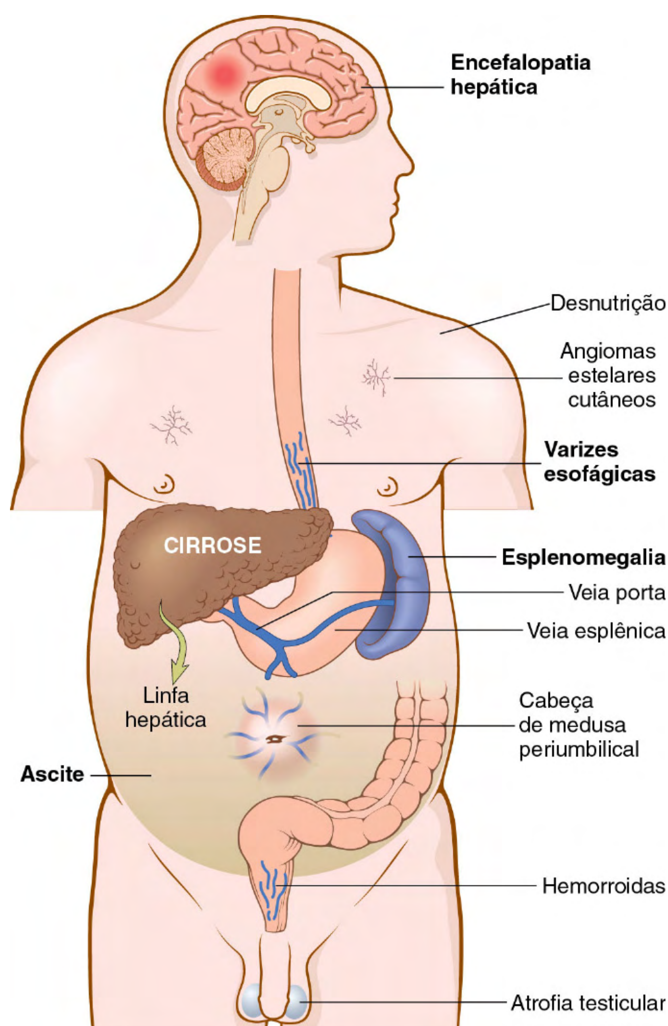


Figura 15-3 Algumas consequências clínicas da hipertensão portal no contexto da cirrose. As manifestações mais importantes estão em **negrito**.

PATOGENIA

A patogenia da ascite é complexa, envolvendo os seguintes mecanismos:

- Aumento do movimento do fluido intravascular para dentro do espaço de Disse, causado pela hipertensão sinusoidal e pela hipoalbulinemia.
- Percolação do fluxo a partir do interstício hepático para dentro da cavidade peritoneal. O fluxo linfático normal do ducto torácico é aproximadamente de 800-1.000 mL/dia. Na cirrose, o fluxo linfático hepático pode aproximar-se de 20 L/dia, excedendo a capacidade do ducto torácico. A linfa hepática é rica em proteínas e pobre em triglicerídeos, o que é refletido no líquido ascítico rico em proteína.
- Retenção renal de sódio e água devida ao hiperaldosteronismo secundário (Capítulo 3), a despeito da massa total corpórea de sódio maior do que o normal.

Shunts Portossistêmicos

Com a elevação da pressão do sistema portal, desenvolvem-se desvios em toda parte onde as circulações sistêmica e portal compartilham leitos capilares. Os principais locais são veias em torno e dentro do reto (manifestando-se como hemorroidas), a junção cardioesofágica (produzindo varizes esofágicas), o retroperitônio e o ligamento falciforme do fígado (envolvendo colaterais periumbilicais e da parede abdominal). Embora possa ocorrer sangramento hemorroidário, ele raramente é maciço ou ameaçador à vida. Muito mais importantes são as *varizes esofagogástricas*, que aparecem em 65% dos pacientes com cirrose avançada e causam hematêmese maciça e morte em alguns deles (Capítulo 14). Raramente, os colaterais da parede abdominal aparecem sob a forma de veias subcutâneas dilatadas que se estendem do umbigo em direção às margens costais (*cabeça de medusa*).

Esplenomegalia

Congestão de longa duração pode causar esplenomegalia congestiva. O grau de aumento varia amplamente (geralmente 1.000 g ou menos) e não é necessariamente correlacionado com outras características de hipertensão portal. A esplenomegalia maciça pode induzir secundariamente uma variedade de anormalidades hematológicas atribuíveis ao hiperesplenismo (Capítulo 11).

Síndrome Hepatorrenal

A síndrome hepatorrenal geralmente só aparece em doenças hepáticas graves e é marcada pelo desenvolvimento de

insuficiência renal sem que haja causas primárias para as anormalidades dos rins. Excluídos por essa definição estão os danos tóxicos aos rins e ao fígado, como pode ocorrer no envenenamento por tetracloreto de carbono ou por cogumelos e na toxicidade do cobre da doença de Wilson. Também são excluídas as circunstâncias de insuficiência hepática avançada, nas quais o colapso circulatório leva a necrose tubular aguda e insuficiência renal. A função renal é prontamente restabelecida se a insuficiência hepática for revertida. Apesar de a causa exata ser desconhecida, as evidências apontam para vasodilatação esplâncnica e vasoconstricção sistêmica, promovendo redução grave no fluxo sanguíneo renal, principalmente para o córtex.

A síndrome é anunciada pela queda no débito urinário e pela elevação dos valores sanguíneos de nitrogênio ureico e creatinina. A capacidade de concentrar urina é retida, produzindo urina hiperosmolar desprovida de proteínas e sedimento anormal, e surpreendentemente pobre em sódio (diferentemente do que ocorre na necrose tubular renal). A diálise renal e outros tratamentos são as melhores opções paliativas para a única cura, o transplante de fígado; porém, os receptores de fígados doados que apresentam a síndrome hepatorrenal têm taxa de mortalidade elevada nos meses seguintes à operação.

Hipertensão Portopulmonar e Síndrome Hepatopulmonar

A insuficiência pulmonar na doença hepática crônica é comum e pode ser ameaçadora à vida. As causas da lesão hepática também podem atingir os pulmões (p. ex., deficiência de α_1 -antitripsina, que leva tanto à cirrose quanto ao enfisema). Ascite, pressão do diafragma para cima e efusões pleurais associadas à hipertensão portal podem comprometer a capacidade pulmonar. Finalmente, alterações no fluxo sanguíneo pulmonar decorrentes da insuficiência hepática podem levar a *hipertensão portopulmonar* ou *síndrome hepatopulmonar*.

A hipertensão portopulmonar é definida como a hipertensão pulmonar arterial associada a doença hepática ou hipertensão portal. Apesar de os mecanismos responsáveis por essa condição serem desconhecidos, eles parecem envolver a hipertensão portal por algum motivo (cirrótico ou não cirrótico) e uma excessiva vasoconstrição pulmonar e remodelamento vascular, que eventualmente levam à falência cardíaca do lado direito*; as mais comuns manifestações clínicas são dispneia ao esforço* e baqueteamento dos dedos, seguidos de palpitações e dor no peito.

A síndrome hepatopulmonar está associada à dilatação vascular intrapulmonar anormal combinada ao aumento do fluxo sanguíneo pulmonar. Desvios do sangue através dessas dilatações promovem difusão reduzida do oxigênio, originando, assim, a *hipoxemia arterial grave com dispneia e cianose*. A suplementação do oxigênio pode aliviar esses problemas no início, apesar de a mais grave dilatação vascular intrapulmonar ou geração de malformações arteriovenosas causar desvio da direita para a esquerda, só parcialmente corrigível. Platipneia (respiração mais fácil enquanto deitado em comparação à posição sentada ou em pé) e ortodeoxia (queda acentuada da saturação arterial de oxigênio com a posição em pé) são características patognomônicas da síndrome hepatopulmonar.

Pacientes selecionados com hipertensão portopulmonar obtiveram algum grau de reversão das funções pulmonares comprometidas com o transplante hepático.

DOENÇA HEPÁTICA INDUZIDA POR DROGAS OU TOXINAS

Como o principal órgão metabolizador e detoxificador no corpo, o fígado está sujeito a dano potencial por uma enorme variedade de substâncias químicas farmacêuticas e ambientais. A lesão pode resultar da toxicidade direta, da conversão hepática de um xenobiótico em uma toxina ativa ou através de mecanismos imunes, usualmente por uma droga ou metabólito atuando como hapteno para converter uma proteína celular em um imunógeno.

O diagnóstico de uma doença hepática induzida por droga ou por toxina deve ser feito levando em consideração a exposição temporal do dano hepático à droga ou à toxina, e espera-se que haja recuperação, se o agente e as outras causas potenciais forem retirados. *A exposição a uma toxina ou a um agente terapêutico deve sempre ser incluída no diagnóstico diferencial de qualquer forma de doença hepática*. De longe, o álcool é o principal agente que produz lesão tóxica ao fígado; suas características histológicas (mas não clínicas) são compartilhadas com a doença gordurosa não alcoólica (DHGNA) e, por isso, são discutidas nesta seção.

Uma doença hepática induzida por droga é uma condição comum que pode se manifestar de maneira branda ou, muito mais seriamente, como insuficiência hepática aguda ou doença hepática crônica. Grande número de drogas e produtos químicos pode produzir lesão hepática (Tabela 15-4). É importante ter em mente que outros compostos que não são sempre lembrados como drogas ou medicamentos também podem ser culpados; frequentemente, uma anamnese persistente e cuidadosa mostra o histórico de pessoas tomando remédios fitoterápicos, suplementos dietéticos, aplicação tópica (p. ex., pomadas, xampu e perfumes) e exposições ambientais (p. ex., solventes orgânicos, pesticidas e fertilizantes).

Os princípios de lesão por droga e toxina são discutidos no Capítulo 7. Aqui é suficiente lembrar que as reações a drogas podem ser classificadas como *previsíveis* ou *imprevisíveis* (idiossincrásicas). Reações previsíveis a drogas ou toxinas ocorrem com qualquer um de forma dose-dependente. As reações imprevisíveis dependem de variações individuais particulares, principalmente a propensão a montar uma resposta imune ao estímulo antigênico ou a velocidade com a qual o hospedeiro metaboliza o agente. Em ambos os casos, a lesão pode ser imediata ou levar meses para se desenvolver.

Uma toxina hepática clássica e previsível é o acetaminofeno, agora a maior causa comum de insuficiência hepática aguda que necessita de transplante de fígado nos Estados Unidos. O agente tóxico não é o acetaminofeno em si, mas os metabólitos tóxicos produzidos pelo sistema do citocromo P-450 nos hepatócitos do ácino da zona 3 (Fig. 15-4). Uma vez que essas células morrem, os hepatócitos da zona 2 os substituem nas funções metabólicas e também se tornam lesionados. Em *overdoses* graves, a zona de lesão se estende aos hepatócitos periportais, resultando em insuficiência hepática fulminante (Fig. 15-5, A e B). Tanto *overdoses* intencionais como tentativa de suicídio são comuns quanto *overdoses* acidentais. Isso acontece porque a citotoxicidade é dependente da atividade do sistema do citocromo P-450, que pode ser sobrecarregado por outros agentes ingeridos em combinação com o acetaminofeno, como álcool (cuidado com o acetaminofeno como remédio para ressaca) ou codeína, presente em alguns comprimidos de acetaminofeno.

Exemplos de drogas que podem causar reações idiossincrásicas são a clorpromazina (um agente que causa colestase

Tabela 15-4 Diferentes Formas de Lesão Hepática Induzida por Drogas e Toxinas

Padrão de Lesão Hepatocelular	Achados Morfológicos	Exemplos de Agentes Associados
Colestática	Colestase hepatocelular moderada, sem inflamação	Contraceptivos e esteroides anabólicos, terapia de reposição com estrogênio
Hepatite colestática	Colestase com inflamação lobular e necrose; pode ocorrer destruição de ducto biliar	Inúmeros antibióticos; fenotiazinas
Necrose hepatocelular	Necrose hepatocitária isolada Necrose submaciça, zona 3 Necrose maciça	Metildopa, fenitoína Acetaminofeno, halotano Isoniazida, fenitoína
Esteatose	Macrovesicular	Etanol, metotrexato, corticosteroides, nutrição parenteral total
Esteato-hepatite	Microvesicular, corpos de Mallory	Amiodarona, etanol
Fibrose e cirrose	Fibrose periportal e pericelular	Metotrexato, isoniazida, enalapril
Granulomas	Granuloma epitelioide não caseoso	Sulfonamidas, inúmeros outros agentes
Lesões vasculares	Síndrome de obstrução sinusoidal (doença venoclusiva): obliteração das veias centrais Síndrome de Budd-Chiari Dilatação sinusoidal *Peliosis hepatis*: cavidades repletas de sangue, não delimitadas por células endoteliais	Altas doses de quimioterapia, chás de arbusto Contraceptivos orais Contraceptivos orais, inúmeros outros agentes Esteroides anabólicos, tamoxifeno
Neoplasias	Adenoma hepático Carcinoma hepatocelular Colangiocarcinoma Angiossarcoma	Contraceptivos orais, esteroides anabólicos Thorotrast Thorotrast Thorotrast, cloreto de vinil

De Washington K: Metabolic and toxic conditions of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and liver pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

em indivíduos que são lentos para metabolizá-la), o halotano (que pode causar hepatite mediada por resposta imunológica fatal em algumas pessoas que são expostas a esse anestésico em múltiplas ocasiões) e outras drogas, como sulfonamidas, α-metildopa e alopurinol. Frequentemente, as reações idiossincrásicas a drogas ou toxinas envolvem uma variada combinação de citotoxicidade direta e mediada por resposta imunológica que promove destruição dos hepatócitos ou dos ductos biliares. Os exemplos de toxinas hepáticas são dados em cada categoria específica de doença discutida adiante.

RESUMO

Doença Hepática Induzida por Drogas ou Toxinas

- As doenças hepáticas induzidas por drogas ou toxinas podem ser previsíveis (intrínsecas) ou imprevisíveis (idiossincrásicas).
- As hepatotoxinas previsíveis afetam a maioria das pessoas de forma dose-dependente.
- As hepatotoxinas imprevisíveis afetam poucas pessoas de forma idiossincrásica, com frequência envolvendo a combinação de citotoxicidade direta e lesão mediada por resposta imune.
- Todo padrão de doença hepática pode ser causado por alguma toxina ou droga; portanto, a exposição a esses agentes deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial.
- Além da prescrição e dos remédios tomados por conta própria, fitoterápicos, suplementos dietéticos, aplicações tópicas e exposição ambiental também podem ser responsáveis pela hepatotoxicidade.

HEPATITE AGUDA E CRÔNICA

A terminologia de hepatite aguda e crônica pode ser confusa, uma vez que o termo *hepatite* é aplicado a grande número de doenças diferentes e formas distintas de lesão do fígado. Por exemplo, *hepatite* é a descrição para padrões histopatológicos específicos da lesão hepatocitária associada a inflamação e, quando crônica, à cicatriz. As formas aguda e crônica da hepatite podem ser distinguidas, em parte, pela duração e pelo padrão de lesão celular. As hepatites virais também são classificadas de acordo com o vírus hepatotrópico causador da hepatite como hepatite A, B, C, D e E. Como todas as formas de hepatite, inclusive aquelas devidas a vírus, assim como as hepatites induzidas por autoimunidade ou por drogas e toxinas, compartilham os mesmos padrões de lesão, as descrições gerais são apresentadas primeiro, seguidas das correlações clinicopatológicas específicas para cada caso.

MORFOLOGIA

No aspecto macroscópico, o fígado comprometido por hepatite aguda branda parece normal ou levemente mosqueado. No caso extremo, na necrose hepática maciça, o fígado pode retrair-se para 500-700 g e se transformar em um órgão vermelho, flácido, coberto por uma cápsula grande demais e enrugada. A distribuição da destruição hepática é extremamente caprichosa: **o fígado inteiro pode ser comprometido ou apenas áreas aleatórias**. Ao corte (Fig. 15-5, A), as áreas necróticas têm aparência como barro vermelho, mole, com coloração de bile em borrões.

Se os pacientes sobreviverem por mais de uma semana, os hepatócitos sobreviventes começam a regenerar (Capítulo 2).

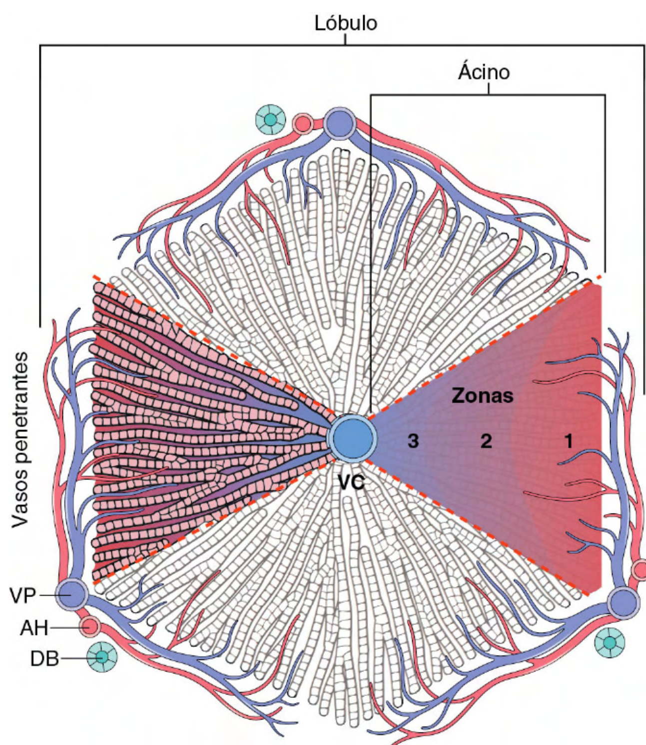


Figura 15-4 Arquitetura microscópica do parênquima hepático. Tanto um lóbulo quanto um ácino estão representados. O lóbulo idealizado clássico é representado como um hexágono centrado em torno de uma veia central (VC), conhecida como vênula hepática terminal, e tem tratos portais em três dos seus ápices. Os tratos portais contêm ramos da veia porta (VP), artéria hepática (AH) e sistema de ductos biliares (DB). As regiões do lóbulo geralmente são chamadas de *periportal*, *zona média* e *centrolobular*, de acordo com suas proximidades aos espaços porta e à veia central. Outra forma útil de subdividir a arquitetura hepática é usar o suprimento sanguíneo como ponto de referência. Usando esse critério, ácinos triangulares podem ser identificados. Os ácinos têm na base ramos das veias portas que penetram o parênquima ("vasos penetrantes"). Em relação à distância do suprimento sanguíneo, o ácino é dividido em zonas 1 (mais próxima ao aporte de sangue), 2 e 3 (mais distante do aporte de sangue).

Se o arcabouço parenquimatoso for preservado, a regeneração ocorre de maneira ordenada, e a arquitetura hepática é restaurada. Com destruição mais maciça, a regeneração é desordenada, produzindo massas nodulares de células hepáticas por tecido de granulação que eventualmente cicatrizam, particularmente em pacientes com curso de necrose submaciça.

A aparência externa do fígado na hepatite crônica pode ser normal ou incluir evidência externa de cicatrização focal ou, à medida que a cirrose se desenvolve, apresentar nodularidade disseminada circundada por extensa cicatriz.

As características microscópicas da hepatite aguda e crônica, independentemente da causa, estão listadas na Tabela 15-5. De forma diferente de outros órgãos, em que a distinção entre a inflamação aguda e crônica depende predominantemente do tipo de célula inflamatória — neutrófilos na inflamação aguda e mononucleares na inflamação crônica —, o infiltrado mononuclear predomina em todas as fases da maioria das doenças hepáticas porque todas elas envolvem o comprometimento de resposta imune mediada por células T. Assim, **a distinção entre hepatite aguda e crônica é baseada no padrão de lesão celular e na gravidade da inflamação, com a hepatite aguda frequentemente apresentando menos inflamação e mais morte de hepatócitos do que a hepatite crônica.**

Tanto a lesão hepatocitária quanto a inflamação, quando associadas, podem ser altamente variáveis, a depender da etiologia e dos fatores do hospedeiro. A lesão do hepatócito assume duas formas. A primeira é a tumefação (**balonização**), que produz células com citoplasma que parece vazio e em sequência morrem, se rompem e entram no processo de **necrose** (**citólise**). As células necróticas parecem ter **desaparecido**, deixando o arcabouço sinusoidal de reticulina e colágeno no local; os macrófagos que fagocitam os restos celulares indicam o local de desaparecimento. O segundo padrão de morte celular é a **apoptose**, na qual os hepatócitos retraem-se, tornam-se intensamente eosinofílicos e possuem núcleos fragmentados; as células T efetoras podem ainda estar presentes na vizinhança imediata. Quando localizadas no parênquima externo aos tratos portais, essas características são chamadas de **hepatite lobular** (Fig. 15-6).

Nos casos graves, uma necrose confluente dos hepatócitos é vista ao redor das veias centrais (Fig. 15-5, B). Nessas áreas, podem ser encontrados restos celulares, fibras reticulinas colapsadas, congestão/hemorragia e inflamação em graus

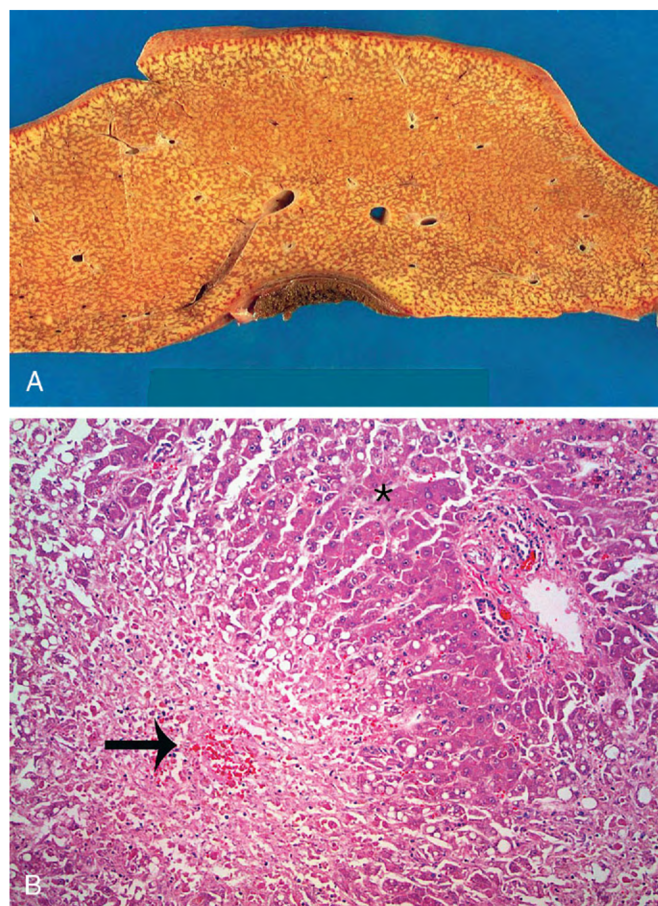


Figura 15-5 A, Necrose maciça, secção sagital do fígado. O fígado é pequeno (700 g), com coloração de bile, macio e congesto. **B,** Necrose hepatocelular causada por *overdose* de acetominofeno. Uma necrose confluente é vista na região perivenular (zona 3) (*seta grande*). Há pouca inflamação. O tecido normal residual é indicado pelo *asterisco*.
(Cortesia do Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, Washington.)

Tabela 15-5 Características-chave Morfológicas da Hepatite Viral Aguda e Crônica

Hepatite Aguda
Alterações Macroscópicas
Fígado aumentado, avermelhado; esverdeado, se colestático
Alterações Parenquimatosas (Microscópicas)
Lesão dos hepatócitos: tumefação (degeneração em balão) Colestase: tampões biliares canaliculares HCV: alteração gordurosa focal branda dos hepatócitos Necrose dos hepatócitos: células isoladas ou agregadas Citólise (ruptura) ou apoptose (retração) *Se* grave: necrose em ponte (portal-portal, central-central, portal-central) Desarranjo lobular: perda de estrutura normal Alterações regenerativas: proliferação dos hepatócitos Alterações reativas das células sinusoidais Acúmulo de detritos celulares fagocitados nas células de Kupffer Afluxo de células mononucleares para dentro de sinusoides Tratos portais Inflamação: predominantemente mononuclear Derramamento inflamatório para dentro do parênquima adjacente, com necrose dos hepatócitos
Hepatite Crônica
Alterações compartilhadas com a hepatite aguda Lesão, necrose e regeneração dos hepatócitos Alterações reativas das células sinusoidais
Tratos portais Inflamação Limitada aos tratos portais *ou* Difusão inflamatória para dentro do parênquima adjacente, com necrose dos hepatócitos ("hepatite de interface") *ou* Inflamação e necrose em ponte Fibrose Deposição portal *ou* Deposição portal e periportal *ou* Formação de septos fibrosos em ponte HBV: hepatócitos "em vidro despolido" (acúmulo de HBsAg) HCV: proliferação das células epiteliais dos ductos biliares, formação de agregados linfoides

HBsAg, antígeno de superfície do vírus da hepatite B; HBV; vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C.

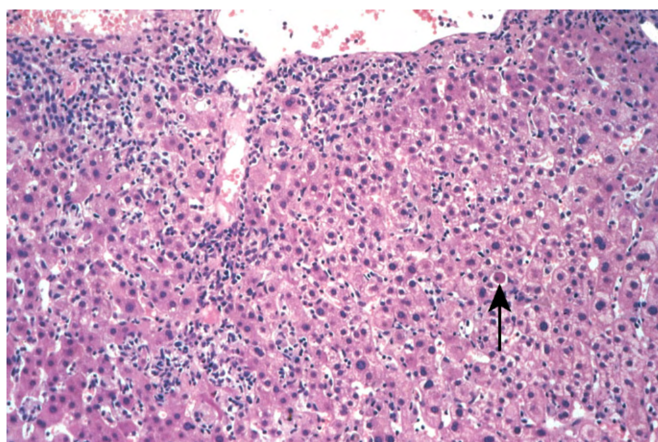


Figura 15-6 Hepatite viral aguda mostrando ruptura da arquitetura lobular, células inflamatórias nos sinusoides e células apoptóticas (*seta*).

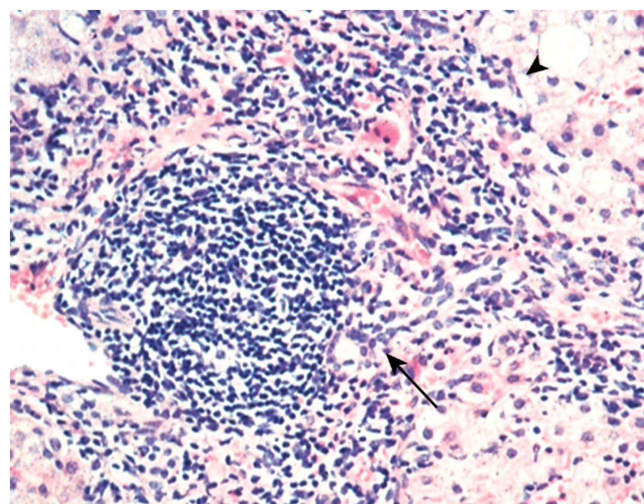


Figura 15-7 Hepatite crônica mostrando expansão do trato portal com denso infiltrado de células mononucleares (*seta*) e hepatite de interface com transbordamento de inflamação para o parênquima (*cabeça de seta*). Um infiltrado linfoide extenso é típico da causa da doença nessa biópsia: hepatite C crônica.

variados. Com o aumento da gravidade desenvolve-se a **necrose em ponte central-portal**, seguida pelo ainda pior **colapso do parênquima**. Quando a lesão é muito intensa, ocorre necrose hepática maciça e insuficiência hepática fulminante. Em alguns casos, a lesão não é suficientemente grave para causar a morte (ou necessitar de transplante de fígado) e o fígado sobrevive, apesar das cicatrizes abundantes que substituem as áreas de necrose confluente. Nesses casos, alguns pacientes rapidamente desenvolvem **cirrose pós-hepatite**.

A inflamação portal na hepatite aguda é mínima ou ausente; um denso **infiltrado mononuclear portal** de constituintes variados é a lesão definidora da **hepatite crônica** (Fig. 15-7). Também ocorre com frequência a **hepatite de interface**, distinguível da hepatite lobular pela sua localização na adjacência entre o parênquima hepatocelular e o estroma portal (ou cicatrizes, quando presentes). A principal característica do dano hepático crônico grave é a fibrose. No início, apenas os tratos portais exibem fibrose, mas em alguns pacientes, com o passar do tempo, **septos fibrosos** — faixas de densa cicatriz — estendem-se entre os tratos portais. Na maioria dos casos graves, a fibrose continuada e a formação de nódulos levam ao desenvolvimento de **cirrose** (Fig. 15-8).

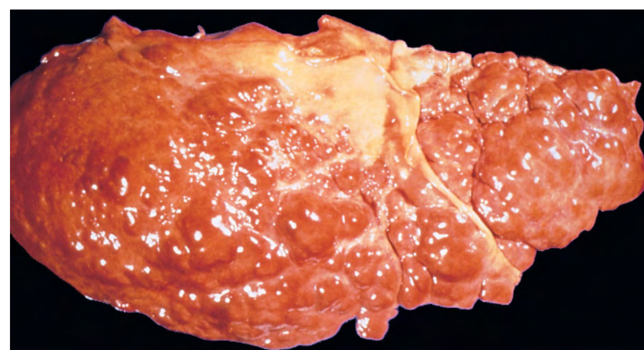


Figura 15-8 Cirrose resultante de hepatite viral crônica. Observe a superfície nodular grosseira do fígado.

A identificação clínica da hepatite crônica frequentemente necessita da realização de biópsia hepática, além dos dados clínicos e sorológicos. A biópsia hepática é útil para confirmar o diagnóstico clínico, excluindo doenças concomitantes comuns (p. ex., doença gordurosa do fígado, hemocromatose) e para determinar características histológicas associadas ao risco elevado de malignidade (p. ex., transformação maligna de pequenas e grandes células, descrita mais adiante), **graduar a extensão da lesão hepatocitária e estadiar a progressão da fibrose**. Tal graduação e estadiamento são úteis para o prognóstico e para a escolha entre as opções terapêuticas.

Hepatite Viral

A hepatite viral é causada principalmente pelos vírus de hepatites A (HAV), B (HBV), C (HCV), D (HDV) e E (HEV). Esses vírus e suas infecções possuem características distintas, que estão resumidas na Tabela 15-6.

Vírus da Hepatite A

A hepatite A é geralmente uma doença benigna, autolimitada, com período de incubação de 2-5 semanas (em média, 28 dias). O HAV não causa hepatite crônica ou estado de portador. Raramente causa hepatite fulminante; a taxa de fatalidade associada ao HAV ocorre apenas em 0,1%. O HAV ocorre em todo o mundo e é endêmico em países com higiene e saneamento básico abaixo dos padrões, de modo que as populações nesses lugares podem ter anti-HAV detectável na idade de 10 anos. As epidemias não são comuns. A doença clínica tende a ser branda ou assintomática em crianças, com infecções graves acontecendo principalmente em adultos.

O HAV é disseminado pela ingestão de água e alimentos contaminados e eliminado nas fezes durante 2-3 semanas antes e uma semana após a icterícia. O HAV não é eliminado em quantidade significativa na saliva, na urina ou no sêmen. O contato pessoal estreito com indivíduo infectado ou contaminação fecal-oral durante esse período é responsável pela maioria dos casos e explica os surtos em instituições como berçários e escolas. *Uma vez que a viremia do HAV é transitória, a transmissão de HAV por via sanguínea ocorre apenas raramente; por essa razão, o sangue doado não é especificamente triado para esse vírus*. Epidemia disseminada por água contaminada pode ocorrer em países em desenvolvimento, onde as pessoas vivem amontoadas e em condições precárias de higiene. Nos países desenvolvidos, infecções esporádicas podem ocorrer pelo consumo de crustáceos crus ou cozidos em vapor (ostras, mexilhões, mariscos), os quais concentram o vírus a partir da água do mar contaminada com esgoto humano.

O HAV é um picornavírus pequeno de RNA monofilamentar, desprovido de cápsula. Ele atinge o fígado pelo trato intestinal após a ingestão, replica-se em hepatócitos e é disseminado na bile e nas fezes. O vírus em si não parece ser tóxico aos hepatócitos e, por isso, a lesão hepática parece ser resultado de um dano mediado por células T aos hepatócitos infectados. Como mostrado na Figura 15-9, anticorpos tipo imunoglobulina M (IgM) contra o HAV aparecem no sangue ao início dos sintomas. A detecção do anticorpo IgM anti-HAV é o melhor marcador diagnóstico da doença; anticorpos IgG persistem mesmo após a convalescença e são a imunidade protetora contra a reinfecção. Nos Estados Unidos, a prevalência de soropositividade aumenta gradativamente com a idade, atingindo 40% aos 50 anos.

As medidas de prevenção e controle da hepatite A incluem (1) cuidados de higiene focados na eliminação de excrementos humanos e na higiene pessoal; (2) imunização passiva com soro contendo imunoglobulinas para pessoas em áreas de risco de infecção (muito jovens, muito idosos ou imunocomprometidos) após a exposição ao vírus; e (3) administração de vacina de vírus inativado, dada tanto antes (p. ex., antes de viajar para áreas endêmicas) quanto logo após a exposição.

Vírus da Hepatite B

O vírus da hepatite B pode produzir:

- Hepatite aguda com resolução e desaparecimento do vírus
- Hepatite fulminante com necrose hepática maciça
- Hepatite crônica não progressiva
- Hepatite crônica progressiva, em alguns casos culminando em cirrose
- Estado de portador assintomático

Tabela 15-6 Os Vírus de Hepatite

Vírus	Hepatite A	Hepatite B	Hepatite C	Hepatite D	Hepatite E
Tipo de vírus	ssRNA	Parcialmente dsDNA	ssRNA	ssRNA circular defeituoso	ssRNA
Família do vírus	Hepatovírus; relacionado com picornavírus	Hepadnavírus	Flaviridae	Partícula subviral na família Deltaviridae	Hepevírus
Rota de transmissão	Fecal-oral (alimento ou água contaminada)	Parenteral, contato sexual, perinatal	Parenteral; o uso intranasal de cocaína é um fator de risco	Parenteral	Fecal-oral
Período de incubação	2-6 semanas	4-26 semanas	2-26 semanas	Mesmo que HBV	2-8 semanas
Frequência de doença hepática crônica	Nunca	10%	~80%	5% (coinfecção); ≤70% para superinfecção	Nunca
Diagnóstico laboratorial	Detecção de anticorpos IgM séricos	Detecção de HBsAg ou anticorpo contra HBcAg	PCR para RNA do HCV; ELISA de terceira geração para detecção de anticorpo	Detecção de anticorpos IgM e IgG; RNA do HDV no soro; HDAg no fígado	PCR para RNA do HEV; detecção de anticorpos IgM e IgG séricos

dsDNA, DNA dupla fita; ELISA, *ensaio* imunoabsorvente de ligação de enzimas; HBcAg, antígeno do cerne do vírus da hepatite B; HBsAg, antígeno da superfície do vírus da hepatite B; HBV, vírus da hepatite B; HCV, vírus da hepatite C; HDAg, antígeno do vírus da hepatite D; HDV, vírus da hepatite D; HEV, vírus da hepatite E; IgG, IgM, imunoglobulinas G e M; PCR, reação em cadeia de polimerase; ssRNA, RNA de fita simples.

De Washington K: Inflammatory and infectious diseases of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005.

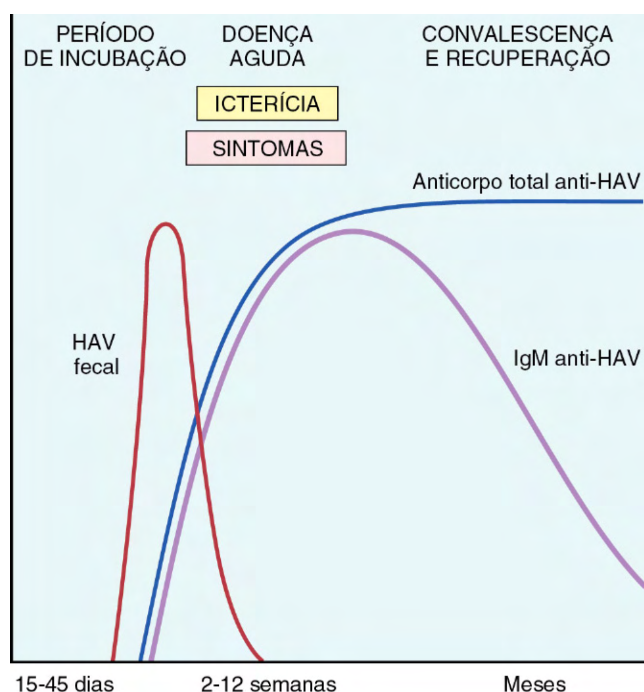


Figura 15-9 Sequência de marcadores sorológicos na hepatite A aguda. HAV, vírus da hepatite A. Não há testes de rotina disponíveis para IgG anti-HAV; desse modo, a presença desse anticorpo é inferida a partir da diferença entre anticorpos total e o IgM-HAV.

A doença do fígado induzida por HBV é um importante precursor para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. A Figura 15-10 mostra as frequências aproximadas dos resultados clínicos da infecção por HBV.

Epidemiologia e Transmissão. Globalmente, a doença do fígado induzida por HBV constitui um enorme problema, com taxa de portadores mundial estimada de 400 milhões. Estima-se que o HBV infectou mais de dois bilhões dos indivíduos vivos hoje, em algum ponto na vida. Cerca de 80% de todos os portadores crônicos vivem na Ásia e na orla do Pacífico Ocidental, onde a prevalência de hepatite B crônica é maior que 10%. Nos Estados Unidos, existem aproximadamente 185.000 novas infecções por ano. O HBV é encontrado no sangue nos últimos estágios de um longo período de incubação (4-26 semanas) e durante episódios ativos de hepatite aguda e crônica. Ele também está presente em todos os fluidos do corpo, fisiológicos ou patológicos, com exceção das fezes. O HBV é um vírus resistente e pode suportar temperatura e umidade extremas. Assim, embora o sangue e os líquidos corporais sejam os principais veículos de transmissão, o vírus também pode ser disseminado por contato com secreções do corpo, como sêmen, saliva, suor, lágrima, leite materno e derrames patológicos. Nas regiões endêmicas, a transmissão vertical, da mãe para o recém-nascido durante o parto, constitui o principal modo de transmissão. Em áreas de baixa prevalência, a transmissão horizontal, via transfusão de sangue, produtos sanguíneos, diálise, acidentes com agulhas entre trabalhadores da área de saúde e compartilhamento de seringas para uso de drogas intravenosas e a transmissão sexual (homossexual ou heterossexual) constituem os principais mecanismos de infecção por HBV. Em um terço dos pacientes, a fonte de infecção é desconhecida. A maioria das infecções em adultos é controlada, mas a transmissão vertical produz grande taxa de infecção persistente em crianças que não conseguem facilmente controlar a infecção. Pessoas cronicamente infectadas possuem risco significativamente elevado de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, o que explica a elevada taxa de malignidade nos países da Ásia e da orla do Pacífico.

Estrutura e Genoma do HBV. O HBV é um membro dos Hepadnaviridae, uma família de vírus de DNA que causa hepatite em múltiplas espécies animais. A replicação do HBV não envolve a integração do DNA viral no DNA da célula hospedeira, mas o vírus integrado é frequentemente encontrado nas células. Os vírus integrados geralmente apresentam grandes deleções e rearranjos, e normalmente se tornam inativos. O genoma do HBV é uma molécula de DNA circular de fita dupla com 3.200 nucleotídeos que codifica:

- A região do pré-*core*/*core* de uma proteína central (*core*) do nucleocapsídeo, o *antígeno central da hepatite B* (*HBcAg*) e uma proteína pré-*core* designada antígeno "e" da hepatite

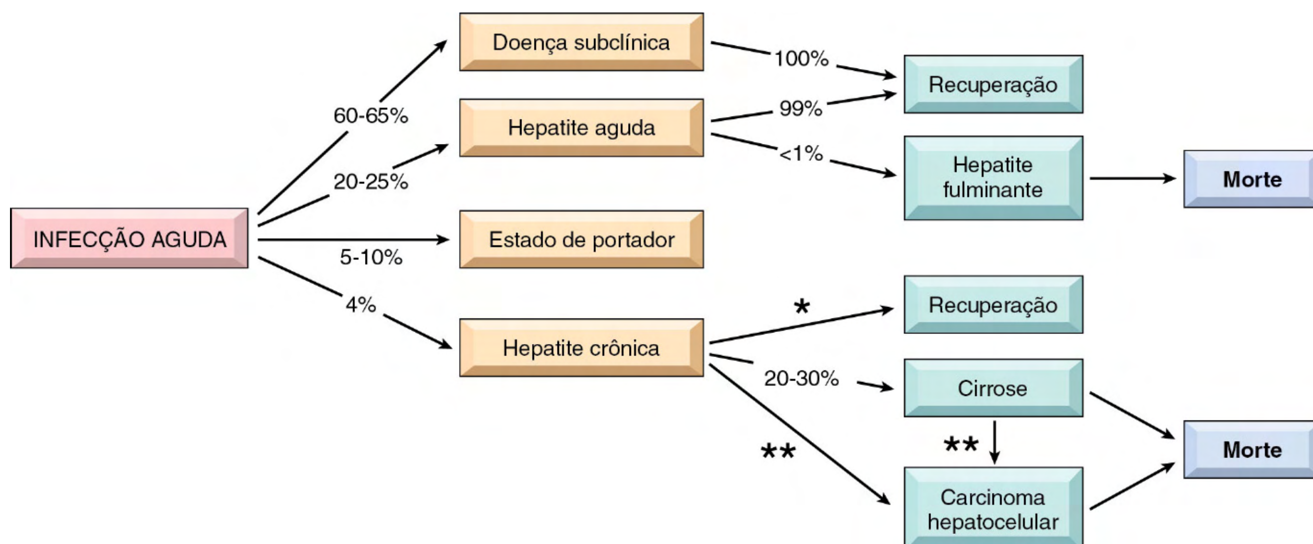


Figura 15-10 Resultados potenciais da infecção pelo vírus da hepatite B em adultos, com suas frequências anuais aproximadas nos Estados Unidos. *A taxa estimada de recuperação da hepatite crônica é de 0,5-1% ao ano. **O risco de carcinoma hepatocelular é de 0,02% ao ano para hepatite B crônica e 2,5% ao ano para os casos com desenvolvimento de cirrose.

B (HBeAg). O HBcAg é retido no hepatócito infectado; o HBeAg é secretado no sangue e essencial para o estabelecimento de uma infecção persistente.

- Glicoproteína do envelope, o *antígeno de superfície da hepatite B* (*HBsAg*), que pode ser produzido e secretado no sangue em grande quantidade. O HBsAg sanguíneo é imunogênico.
- Uma *DNA polimerase* com atividade de transcriptase reversa que gera mutações nos genomas dos vírus replicativos em alta proporção.
- Uma proteína da região X, o *HBV-X*, que age como transativador transcricional para muitos genes virais e do hospedeiro através da interação com vários fatores de transcrição. O HBV-X é necessário para a infectividade viral e deve ter um papel no desenvolvimento do carcinoma hepatocelular por regular a expressão e a degradação de p53 (Capítulo 6).

Curso Clínico

Após a exposição ao vírus, há um longo e assintomático período de incubação, que pode ser seguido por doença aguda que dura muitas semanas a meses. O curso natural da doença aguda pode ser monitorado usando marcadores sorológicos (Fig. 15-11):

- O HBsAg aparece antes do surgimento dos sintomas, tem um pico durante a doença franca e então declina para níveis indetectáveis em 3-6 meses.
- O anticorpo anti-HBs não se eleva até que a doença aguda tenha surgido e, geralmente, não é detectável durante poucas semanas a muitos meses após o desaparecimento do HBsAg. O anti-HBs pode persistir por toda a vida, conferindo imunidade; essa é uma das bases para a estratégia de vacinação atual, usando HBsAg não infeccioso.
- HBeAg, HBV-DNA e a DNA polimerase aparecem no soro logo após o HBsAg e todos significam replicação viral ativa. A persistência do HBeAg é um importante indicador de replicação viral contínua, infectividade e provável progressão para hepatite crônica. O aparecimento de anticorpos anti-HBe significa que a infecção aguda atingiu seu ápice e a doença está regredindo.
- A IgM anti-HBc se torna rapidamente detectável no soro antes do surgimento dos sintomas, concomitantemente ao início da elevação das aminotransferases séricas (indicativo de destruição hepatocitária). No decorrer dos meses, o anticorpo IgM anti-HBc é substituído pelo IgG anti-HBc. Como no caso do anti-HAV, não há nenhum teste específico para o IgG anti-HBc, mas a sua presença é inferida pelo declínio da IgM anti-HBc em relação aos valores totais crescentes de anti-HBc.

Em certos casos, surgem cepas mutantes de HBV que não produzem HBeAg, mas elas conseguem se replicar e expressam HBcAg (mais de 30% no Mediterrâneo e cerca de 20% nos Estados Unidos). Em pacientes infectados com essa cepa mutante, a HBeAg deve ser muito baixa ou indetectável, mesmo na presença da carga viral do HBV. Outro desenvolvimento desfavorável é o surgimento de vírus resistentes à imunidade induzida pela vacinação. Por exemplo, a substituição do aminoácido arginina na posição 145 do HBsAg por glicina altera significativamente o reconhecimento do HBsAg pelos anticorpos anti-HBsAg.

A imunidade inata protege o hospedeiro durante as fases iniciais da infecção, e uma forte resposta contra o vírus por células CD4+ e CD8+ produtoras de interferon γ está associada com a resolução da infecção aguda. As evidências atuais sugerem que o HBV não causa hepatotoxicidade direta e que o dano aos hepatócitos resulta da morte de células infectadas com o vírus pelas células T citotóxicas CD8+ .

A hepatite B pode ser amplamente prevenida por vacinação e pela triagem de doadores de sangue, órgãos e tecidos. A vacina é preparada a partir de HBsAg purificado produzido em leveduras. A vacinação induz uma resposta protetora anti-HBs em 95% das crianças e adolescentes. A vacinação geral tem alcançado sucesso em países como Taiwan e Gâmbia, mas infelizmente não foi adotada em todo o mundo.

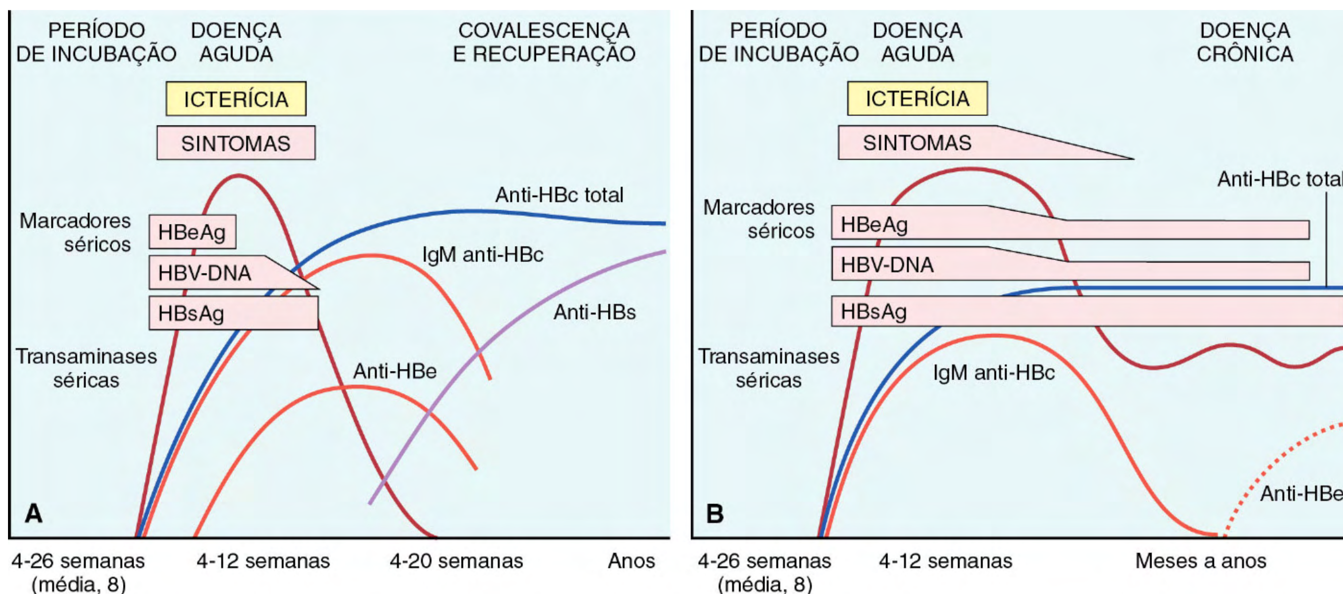


Figura 15-11 Sequência de marcadores sorológicos da hepatite B aguda. **A,** Resolução de infecção aguda. **B,** Progressão para infecção crônica. Veja o texto para abreviações.

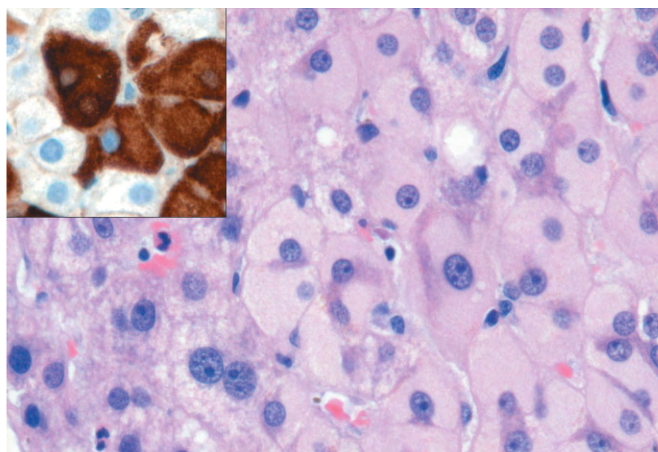


Figura 15-12 Hepatócitos em vidro despolido na hepatite B crônica, causados pelo acúmulo de HBsAg no citoplasma, que possui grandes inclusões citoplasmáticas róseas, granulosas e opacas na coloração por hematoxilina e eosina; a imunomarcação (*detalhe*) confirma a tumefação do retículo endoplasmático com o antígeno de superfície viral (*marrom*). HBsAg, antígeno de superfície do vírus da hepatite B.

MORFOLOGIA

Microscopicamente, a hepatite B apresenta todas as características histológicas da hepatite aguda e crônica descritas anteriormente, mas algumas biópsias hepáticas também apresentam uma característica morfológica particular que é quase diagnóstica, o **hepatócito em vidro despolido** (Fig. 15-12). Na infecção crônica por HBV, alguns hepatócitos possuem muitos genomas virais integrados no genoma do hospedeiro. Se, por acaso, o gene do antígeno de superfície viral for integrado ao genoma do hospedeiro em um sítio adjacente a um promotor ativo, a célula é convertida em uma fábrica de produção de antígeno de superfície. Geralmente, nessas células não ocorre replicação viral total. Uma vez que o antígeno de superfície só pode sair da célula como parte de uma partícula viral intacta, o antígeno simplesmente se acumula no interior dessas células, originando uma grande inclusão citoplasmática que consiste no retículo endoplasmático repleto de antígeno de superfície, que possui aparência fina, granulosa, semelhante ao vidro despolido.

Vírus da Hepatite C

Epidemiologia e Transmissão. O HCV é também a principal causa de doença hepática. O número mundial de portadores é estimado em 175 milhões de pessoas (com taxa de prevalência variando amplamente entre 0,1-12%, a depender do país). Infecção crônica persistente acomete 3-4 milhões de pessoas nos Estados Unidos, onde o número de novas infecções por ano se reduziu, de cerca de 180.000 em meados dos anos 1980, para cerca de 19.000 em 2006. Essa mudança bem-vinda deve-se a uma grande redução da hepatite C associada à transfusão (como resultado de melhores procedimentos de triagem) e a uma diminuição das infecções por usuários de drogas intravenosas (relacionada a mudanças por medo da infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida). Entretanto, a taxa de morte devida à infecção por HCV vai continuar a subir pelos próximos 20-25 anos por causa do grande período silencioso entre a infecção aguda e a insuficiência hepática. *A principal via de transmissão é através da inoculação de sangue, com o uso de drogas intravenosas contribuindo com pelo menos 60% dos casos nos Estados Unidos*. A transmissão por produtos sanguíneos agora é rara, contribuindo com apenas 4% de todos os casos de infecções agudas por HCV. A exposição ocupacional entre trabalhadores da área de saúde é responsável por outros 4% dos casos. As taxas de transmissão sexual e transmissão vertical são baixas, e as infecções de origem desconhecida contabilizam 9-27% dos casos. *A infecção pelo HCV possui taxa de progressão para doença crônica e eventual cirrose muito mais elevada do que a infecção por HBV* (Fig. 15-13). Na verdade, a hepatite C é a condição que mais frequentemente requer transplante de fígado nos Estados Unidos.

Estrutura e Genoma Viral. O HCV é um vírus de RNA de fita simples que pertence à família Flaviviridae. Ele contém regiões terminais 5′- e 3′- altamente conservadas que flanqueiam um único quadro aberto de leitura de aproximadamente 9.500 nucleotídeos que codificam as proteínas estruturais e não estruturais. O HCV é subclassificado em seis genótipos, baseados na sequência genética. Além disso, devido à pouca fidelidade da replicação do RNA, uma pessoa infectada pode carregar muitos variantes de HCV, chamados de *quasispecies.* As relações entre essas variantes e a progressão da doença estão sendo investigadas, mas parece que grande multiplicidade de variantes está associada a pior prognóstico. Essa variabilidade também dificulta as tentativas de desenvolver uma vacina contra o HCV.

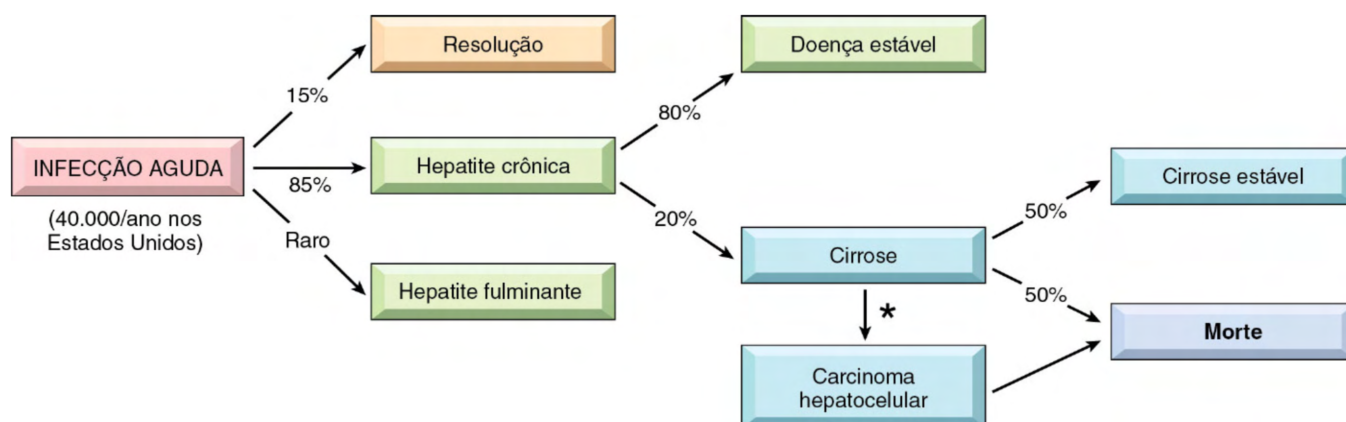


Figura 15-13 Esquema dos resultados potenciais da infecção pelo vírus da hepatite C em adultos, com suas frequências anuais aproximadas nos Estados Unidos. Estimativas populacionais são para as novas infecções detectadas; devido ao longo período de incubação até a progressão da infecção aguda para a cirrose, a taxa anual de mortalidade por hepatite C atualmente é cerca de 10.000 ao ano e excedeu as 22.000 mortes por ano em 2008. *O risco de carcinoma hepatocelular é de 1-4% ao ano.

Curso Clínico

O período de incubação para a hepatite C varia de 2-26 semanas, com média entre 6-12 semanas. *A hepatite C aguda é assintomática em 75% das pessoas afetadas e pode não ser percebida*. Assim, não se conhece muito sobre essa fase da doença. O RNA do HCV pode começar a ser detectado no sangue, no intervalo de dias a oito semanas, a depender do inóculo inicial. As elevações de aminotransferases séricas ocorrem em 2-12 semanas. Apesar de os anticorpos neutralizantes anti-HCV se desenvolverem no intervalo de semanas a poucos meses, eles *não conferem imunidade eficiente* (Fig. 15-14). Respostas imunes fortes, envolvendo células CD4+ e CD8+ , estão associadas a infecções autolimitadas pelo HCV, mas não se sabe por que apenas uma minoria de pessoas é capaz de se curar da infecção.

Na infecção persistente, o RNA circulante do HCV é detectável, e as aminotransferases apresentam episódios de elevação ou elevação contínua apresentando valores flutuantes. Em pequena porção das pessoas afetadas, os níveis de aminotransferases são normais mesmo quando já há alterações histológicas no fígado. O aumento da atividade enzimática pode ocorrer na ausência de sintomas clínicos, provavelmente refletindo os eventos de necrose de hepatócitos. *A infecção persistente é a característica diferencial da infecção por HCV, ocorrendo em 80-85% dos pacientes com doença aguda subclínica ou assintomática* (Fig. 15-13). A cirrose se desenvolve em 20% das pessoas persistentemente infectadas: ela pode estar presente no momento do diagnóstico ou levar 20 anos para se desenvolver. Alternativamente, os pacientes podem ter infecção crônica por HCV por décadas sem progredir para cirrose. A hepatite fulminante é rara. *A hepatite C confere um risco elevado para o carcinoma hepatocelular*.

MORFOLOGIA

Microscopicamente, a hepatite C crônica apresenta todas as características típicas da hepatite crônica descritas anteriormente, mas também apresenta algumas características particulares: (1) **alteração gordurosa**, resultado tanto do metabolismo de lipídios alterado nos hepatócitos infectados como da resistência à insulina e da tão famosa síndrome metabólica (descrita adiante); (2) **infiltrados linfoides** nos tratos portais, algumas vezes formando verdadeiros folículos linfoides (Fig. 15-7); e (3) a **lesão de ducto biliar**, que pode estar relacionada com a infecção direta de colangiócitos pelo vírus.

Vírus da Hepatite D

Também chamado *de vírus da hepatite delta*, o HDV é um vírus de RNA único que tem uma deficiência de replicação, causando infecção apenas quando é encapsulado pelo HBsAg. Assim, *apesar de taxonomicamente distinto do HBV, o HDV é totalmente dependente da coinfecção pelo HBV para sua multiplicação*. A hepatite delta se origina de duas formas: (1) uma coinfecção aguda após a exposição a soro contaminado por HDV e HBV, e (2) uma superinfecção de portador crônico de HBV com um novo inóculo de HDV. Nas coinfecções, a infecção por HBV deve ser a primeira a se estabelecer para que quantidades suficientes de HBsAg sejam produzidas para originar os vírions de HDV. A maioria das pessoas coinfectadas possui viremias indetectáveis e se recupera completamente. De forma contrária, na maioria das pessoas superinfectadas há uma aceleração da hepatite, progredindo para hepatite crônica mais grave 4-7 semanas depois.

A infecção pelo HDV tem distribuição mundial, com taxas de prevalência com cerca de 8% entre os portadores de HBsAg no sudoeste da Itália, aumentando para 40% na África e no Oriente Médio. Surpreendentemente, a infecção por HDV não é comum no Sudeste Asiático e China, áreas em que a infecção por HBV é endêmica. Períodos epidêmicos têm acontecido nas áreas subtropicais de Peru, Colômbia e Venezuela. Nos Estados Unidos, a infecção com o HDV é altamente restrita a viciados em drogas e pessoas que recebem múltiplas transfusões sanguíneas (p. ex., hemofílicos), que têm taxa de prevalência de 1-10%.

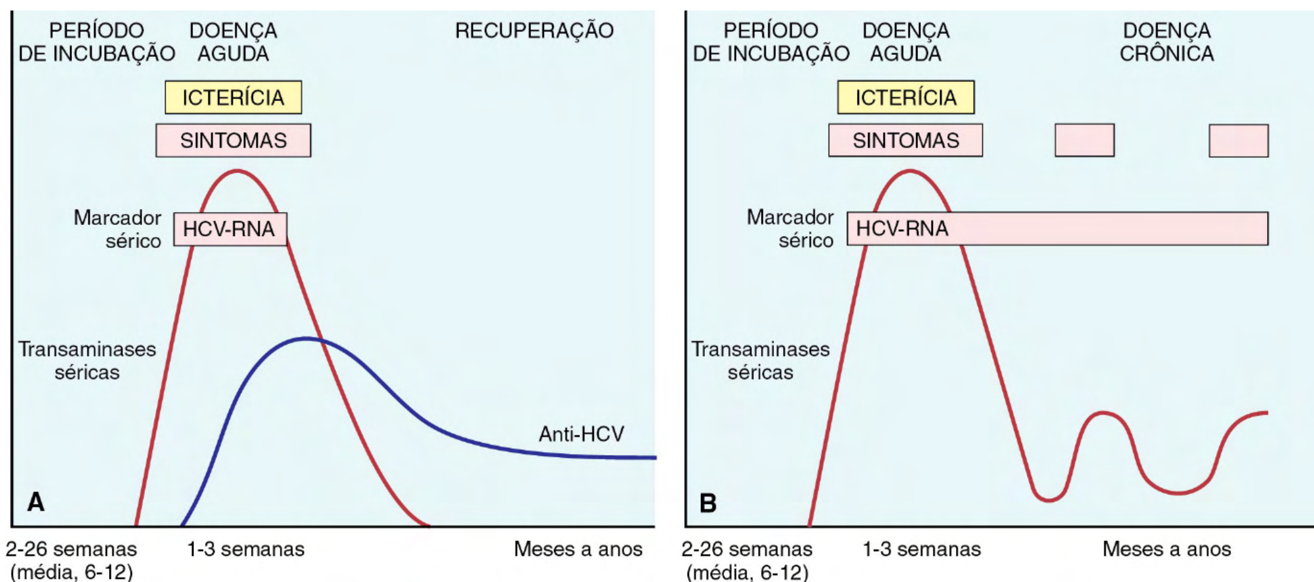


Figura 15-14 Sequência de marcadores sorológicos da hepatite C. **A,** Infecção aguda com resolução. **B,** Progressão para infecção crônica. Veja o texto para abreviações.

O RNA do HDV e o antígeno do HDV (HDV Ag) são detectáveis no sangue e no fígado logo antes e nos primeiros dias de uma doença aguda assintomática. *O anticorpo IgM anti-HDV é o mais confiável indicador de exposição recente ao HDV* e está presente em altas concentrações apenas transitoriamente no período imediatamente após a infecção. A coinfecção aguda por HDV e HBV é mais bem indicada pela detecção da IgM tanto contra o HDVAg como contra o HBcAg (denotando uma nova infecção com HBV). Com a hepatite crônica delta surgindo a partir da superinfecção por HDV, o HBsAg está presente no soro, e os anticorpos anti-HDV (IgM e IgG) persistem em baixos títulos por meses ou mais.

Vírus da Hepatite E

A hepatite por HEV é uma infecção transmitida entericamente, disseminada por água contaminada, ocorrendo principalmente nos primeiros anos da infância. O HEV é endêmico na Índia, onde a doença é causada por contaminação fecal da água potável. As taxas de prevalência dos anticorpos IgG anti-HEV aproximam-se de 40% na população da Índia. Epidemias foram descritas na Ásia, na África subsaariana e no México. Infecções esporádicas parecem ser raras; elas têm sido vistas principalmente em viajantes e contribuem para mais de 50% dos casos de hepatite viral aguda esporádica na Índia. *Na maioria dos casos, a doença é autolimitada; o HEV não está associado a doença hepática crônica ou viremia persistente. Uma característica marcante da infecção é a alta mortalidade entre mulheres grávidas, cerca de 20%.* O período de incubação médio após a exposição é de seis semanas (intervalo entre 2-8 semanas).

O HEV é um herpesvírus não envelopado, com RNA de fita simples. Um antígeno específico, o HEVAg, pode ser identificado no citoplasma dos hepatócitos durante a infecção ativa. Os vírus podem ser detectados nas fezes, e os anticorpos IgG e IgM anti-HEV são detectáveis no soro.

Características e Desfechos Clínicos para a Hepatite Viral

Inúmeras condições clínicas podem se desenvolver após a exposição aos vírus causadores de hepatite:

- *Infecção assintomática aguda*: apenas evidência sorológica
- *Hepatite aguda*: anictérica ou ictérica
- *Hepatite fulminante*: necrose hepática maciça ou submaciça com insuficiência hepática aguda
- *Hepatite crônica*: com ou sem progressão para cirrose
- *Estado de portador* crônico assintomático, sem doença aparente

Nem todos os vírus hepatotrópicos provocam cada uma dessas condições clínicas (Tabela 15-6). Como mencionado anteriormente, a persistência viral e o desenvolvimento de doença crônica são muito mais comuns após a infecção por HCV do que por HBV. *Uma vez que outras causas, infecciosas e não infecciosas, principalmente drogas e toxinas, podem levar essencialmente às mesmas condições, as avaliações sorológicas são decisivas para o diagnóstico da hepatite viral e para a identificação do tipo viral.*

Breves sumários dos desfechos clínicos da hepatite viral são apresentados a seguir.

Infecção Assintomática. Não surpreende que os pacientes com infecção assintomática sejam identificados apenas acidentalmente, com base nas aminotransferases séricas minimamente elevadas ou após o fato, pela presença de anticorpos antivirais.

Hepatite Viral Aguda. Qualquer um dos vírus hepatotrópicos pode causar hepatite viral. As infecções agudas são facilmente identificáveis nas infecções por HBV, mas apenas raramente diagnosticadas nas infecções com HCV. Apesar de a descrição a seguir ser baseada principalmente nas infecções por HBV, *a hepatite viral aguda, independentemente do agente, pode ser dividida em quatro fases: (1) período de incubação, (2) fase pré-ictérica sintomática; (3) fase ictérica sintomática (com icterícia e esclera ictérica) e (4) convalescença.*

O pico de infectividade, atribuído à presença de partículas virais infecciosas circulantes, ocorre durante os últimos dias assintomáticos do período de incubação e os primeiros dias dos sintomas agudos. A fase pré-ictérica é marcada por sintomas constitucionais inespecíficos. O mal-estar é seguido por alguns dias de fadiga generalizada, náusea e perda de apetite. Os sintomas inconstantes são perda de peso, febre de baixo grau, dores de cabeça, dores musculares e articulares. Cerca de 10% dos pacientes com hepatite B aguda desenvolvem uma síndrome semelhante à doença do soro, que consiste em febre, erupção cutânea e artralgias, atribuíveis a complexos imunes circulantes. A verdadeira origem de todos esses sintomas é sugerida por níveis elevados de aminotransferases séricas. O exame físico pode revelar fígado levemente aumentado, doloroso à palpação. Em alguns pacientes, os sintomas inespecíficos são mais graves, com febre mais alta, calafrios, tremores e cefaleia, algumas vezes acompanhados de dor no quadrante superior direito e aumento do fígado doloroso à palpação. De forma surpreendente, à medida que a icterícia aparece e esses pacientes entram na fase ictérica, outros sintomas melhoram. A icterícia é causada predominantemente por hiperbilirrubinemia conjugada, que produz urina de cor escura. Com o dano hepatocelular e o consequente defeito na conjugação da bilirrubina, a hiperbilirrubinemia não conjugada também pode ocorrer. As fezes se tornam mais claras, e a retenção de sais biliares pode causar prurido. Uma fase ictérica é comum em adultos (mas não em crianças) infectados com HAV, presente em cerca de metade dos casos envolvendo HBV e ausente na maioria dos casos de infecção por HCV. Em poucas semanas ou talvez alguns meses, a icterícia e a maioria dos outros sintomas sistêmicos desaparecem à medida que começa a convalescença.

Hepatite Fulminante. Em proporção muito pequena dos pacientes com hepatite aguda A, B, D ou E, a insuficiência hepática aguda pode resultar de necrose hepática maciça. Com exceção dos indivíduos imunossuprimidos, o HCV quase nunca causa insuficiência hepática aguda. Os casos com curso mais lento, de várias semanas ou meses, são geralmente chamados de "necrose hepática subaguda"; o fígado apresenta tanto necrose maciça quanto hiperplasia regenerativa. Como discutido adiante, as drogas e as substâncias químicas também podem causar necrose hepática maciça.

Hepatite Crônica. A *hepatite crônica* é definida pela presença de evidência sintomática, bioquímica ou sorológica de doença hepática continuada ou recidivando durante mais de seis meses, com inflamação e necrose histologicamente documentadas. Embora os vírus de hepatite sejam responsáveis pela maioria dos casos, há muitas causas de hepatite crônica (descritas adiante), como autoimunidade, drogas e toxinas, doença de Wilson e deficiência de α_1-antitripsina (A1AT).

A etiologia, e não o padrão histopatológico, é o indicador mais importante da probabilidade de desenvolvimento de hepatite crônica progressiva. Em particular, o HCV é reconhecido por causar hepatite crônica que evolui para cirrose (Fig. 15-13), independentemente das características histológicas encontradas na avaliação inicial.

As características clínicas da hepatite crônica são extremamente variáveis, e não são preditivas do resultado. Em alguns pacientes, os únicos sinais de doença crônica são elevações persistentes de transaminases séricas. O sintoma mais comum é fadiga; os sintomas menos comuns são mal-estar, perda de apetite e, ocasionalmente, surtos de icterícia branda. Os achados

físicos são poucos, sendo os mais comuns angiomas aracneiformes, eritema palmar, dor hepática à palpação, esplenomegalia e hepatomegalia brandas. Os estudos laboratoriais podem revelar prolongamento do tempo de protrombina e, em alguns casos, hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia e elevações brandas nas concentrações de fosfatase alcalina. Ocasionalmente, em casos de HBV e HCV, complexos antígeno-anticorpo circulantes produzem doença de complexos imunes na forma de vasculite (subcutânea ou visceral) (Capítulo 9) e glomerulonefrite (Capítulo 13). A crioglobulinemia é encontrada em cerca de 50% dos pacientes com hepatite C.

O curso clínico é altamente variável. Pessoas com hepatite C podem apresentar remissão espontânea ou ter uma doença de curso indolente sem progressão por anos. Alternativamente, alguns pacientes apresentam doença rapidamente progressiva e desenvolvem cirrose em poucos anos. As principais causas de morte em pacientes com hepatite crônica estão relacionadas à cirrose — especificamente, insuficiência hepática, encefalopatia hepática, hematêmese maciça das varizes esofágicas e carcinoma hepatocelular.

Estado de Portador. Um *portador* é um indivíduo assintomático que alberga o vírus e, portanto, pode transmiti-lo. No caso dos vírus hepatotrópicos, os portadores são aqueles que:

- Abrigam um ou mais vírus, mas estão livres de sintomas ou de alterações histológicas importantes na biópsia hepática
- Apresentam dano hepático evidente na biópsia (p. ex., somente atividade necroinflamatória branda e fibrose que permanece nos estágios iniciais, não cirróticos), mas que estão essencialmente livres de sintomas ou deficiências

Os dois tipos de portador constituem reservatórios de infecção. A infecção por HBV no início da vida, particularmente por transmissão vertical durante o parto, produz estado de portador em 90-95% dos casos. Ao contrário, apenas 1-10% das infecções por HBV adquiridas na idade adulta dão origem ao estado de portador. As pessoas com a imunidade debilitada são particularmente suscetíveis de se tornar portadores. A situação é menos clara com o HDV, apesar de existir um risco bem definido e baixo de hepatite D pós-transfusão, indicativo do estado de portador em associação com a infecção pelo HBV. Estima-se que cerca de 0,2-0,6% da população geral dos Estados Unidos seja portadora do HCV.

Outras Infecções Virais do Fígado

- A *infecção pelo vírus Epstein-Barr* (*EBV*) pode causar hepatite moderada durante a fase aguda da mononucleose infecciosa.
- A *infecção pelo citomegalovírus,* particularmente nos recém-nascidos ou imunocomprometidos, pode causar as alterações citomegálicas típicas desse vírus em quase todas as células do fígado, inclusive hepatócitos, colangiócitos e células endoteliais.
- O *herpes simples* pode infectar hepatócitos em recém-nascidos ou em imunossuprimidos, levando ao aparecimento de alterações citopáticas características e necrose hepática.
- A *febre amarela*, que tem sido a principal e mais grave causa de hepatite em países tropicais, causa apoptose de hepatócitos que pode ser extensa. Os hepatócitos apoptóticos são intensamente eosinofílicos e chamados de *corpos de Councilman* em homenagem ao patologista que os descreveu. Não é frequente, mas em crianças e pessoas imunocomprometidas a hepatite pode ser causada por vírus da rubéola, adenovírus ou infecções enterovirais.

RESUMO

Hepatite Viral

- No alfabeto dos vírus hepatotrópicos, algumas formas mnemônicas podem ser úteis:
  - As vogais (hepatites A e E) nunca causam hepatite crônica, só aguda.
  - Somente as consoantes (hepatite B, C e D) possuem potencial para causar doença crônica (C para consoante e para crônica).
  - A hepatite B pode ser transmitida por sangue, nascimento e "relação sexual" (como se diz no Reino Unido; todas as palavras iniciam com b em inglês).
  - A hepatite C é o único vírus que origina doença mais frequentemente crônica do que não (quase nunca detectada agudamente; 85% ou mais dos pacientes desenvolvem hepatite crônica, 20% dos quais vão desenvolver cirrose).
  - A hepatite D, o agente delta, é um vírus defeituoso, requerendo coinfecção com o vírus da hepatite B para sua própria capacidade de infectar e replicar.
  - A hepatite E é endêmica em região equatorial e frequentemente é epidêmica.
- As células inflamatórias na hepatite viral aguda e crônica são principalmente células T; o padrão da lesão é que é diferente, e não a natureza do infiltrado.
- A biópsia na hepatite crônica viral é mais importante para a graduação e o estadiamento da doença, que são usados para avaliar a evolução do tratamento.
- Pacientes com infecções por HBV e HCV de longa duração estão em maior risco de desenvolver carcinoma hepatocelular, mesmo na ausência de cirrose estabelecida.

Hepatite Autoimune

A hepatite autoimune é uma hepatite crônica com características histológicas que podem ser indistinguíveis daquelas da hepatite viral crônica. Essa doença pode percorrer uma evolução indolente ou grave e tipicamente responde de forma intensa à terapia imunossupressora. Os aspectos salientes incluem:

- Predominância feminina (70%)
- Ausência de marcadores sorológicos virais
- Concentrações elevadas de IgG sérica (valores maiores que 2,5 g/dL)
- Altos títulos séricos de autoanticorpos em 80% dos casos
- Presença de outras formas de doença autoimune, vista em até 60% dos pacientes, incluindo artrite reumatoide, tireoidite, síndrome de Sjögren e colite ulcerativa

A hepatite autoimune pode ser dividida em subtipos de acordo com os autoanticorpos produzidos, mas a relevância dessa classificação para o manejo clínico é incerta. Muitos pacientes apresentam anticorpos circulantes antinucleares, anticorpos antimúsculo liso, antimicrossomos de rins/fígado e antiantígeno solúvel de pâncreas/fígado. Esses anticorpos podem ser detectados por imunofluorescência ou ensaios imunoenzimáticos. Acredita-se que os principais responsáveis pelo dano celular na hepatite autoimune sejam as células T auxiliares CD4+. A hepatite autoimune pode se manifestar com hepatite crônica branda ou grave. A resposta à terapia imunossupressora geralmente

é drástica, apesar de a remissão completa da doença não ser comum. O risco de cirrose, a principal causa de morte, é de 5%.

MORFOLOGIA

Apesar de a hepatite autoimune compartilhar padrões de lesão com as hepatites virais aguda e crônica, o tempo de progressão das alterações histológicas é diferente. Na hepatite viral, a fibrose tipicamente ocorre em decorrência de anos ou décadas de acúmulo de lesão parenquimatosa, enquanto na hepatite autoimune parece haver uma fase inicial de lesão celular grave e inflamação seguida de rápida cicatriz. O importante, mas com causas não definidas, é que essa onda inicial de dano aos hepatócitos e necrose geralmente é subclínica. A evolução clínica se correlaciona com um número limitado de padrões histológicos:

- Lesão muito grave aos hepatócitos com **necrose confluente** disseminada
- Inflamação marcante concomitante a cicatrização avançada
- **Cirrose *burned-out*** (não característisca), associada a pouca lesão celular ou inflamação. Esta última categoria é o achado mais encontrado no diagnóstico, mas, destacada a cautela clínica, a hepatite autoimune tem especificamente levado a número crescente de diagnósticos precoces. É importante salientar que o infiltrado mononuclear da hepatite autoimune frequentemente possui **plasmócitos abundantes**.

Doença Hepática Induzida por Drogas e Toxinas

Muitas drogas têm efeitos que podem mimetizar as características da hepatite viral aguda ou crônica ou da hepatite autoimune.

- Como já descrito, *a toxicidade do acetaminofeno* é uma das principais causas de insuficiência aguda levando ao transplante de fígado. As características histológicas podem ser indistinguíveis das da hepatite A aguda fulminante ou hepatite B.
- A *isoniazida* é um exemplo de hepatotoxina idiossincrásica que pode causar hepatite crônica que mimetiza precisamente a hepatite viral crônica que pode ou não se resolver com a remoção do agente causal.
- Outras drogas (p. ex., minociclina e nitrofurantoína) ou toxinas podem induzir uma hepatite autoimune com todas as características histológicas e clínicas típicas dessa doença: autoanticorpos, IgG elevada e infiltrados hepáticos cheios de plasmócitos. Esses casos, algumas vezes, respondem ao tratamento com imunossupressores, mas outras vezes não, progredindo para cirrose independentemente da retirada do agente causador.

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA ALCOÓLICA E NÃO ALCOÓLICA

O consumo excessivo de álcool é a principal causa de doença gordurosa do fígado em adultos e pode se manifestar histologicamente por esteatose, esteato-hepatite e cirrose. Nos últimos anos, tem se tornado evidente que outra entidade, a chamada doença gordurosa não alcoólica (DHGNA), pode mimetizar todo o espectro de alterações hepáticas tipicamente associadas com o abuso de álcool. A DHGNA (descrita em mais detalhes adiante) está associada com resistência à insulina, obesidade, *diabetes* melito, hipertensão e dislipidemias, em conjunto chamadas de síndrome metabólica. Uma vez que as alterações morfológicas da doença hepática alcoólica e não alcoólica são indistinguíveis, elas são mostradas juntas, seguidas por características clínicas distintivas para cada entidade.

MORFOLOGIA

Três categorias de alterações hepáticas são observadas na doença hepática gordurosa. Elas podem estar presentes em qualquer combinação: esteatose (fígado gorduroso), hepatite (alcoólica ou esteato-hepatite) e fibrose.

Esteatose Hepática. O acúmulo hepatocelular de gordura começa tipicamente nos hepatócitos centrolobulares. As gotas lipídicas variam de pequenas (microvesiculares) a grandes (macrovesiculares); as maiores ocupam e expandem a célula e deslocam o núcleo para a periferia da célula. À medida que a esteatose se torna mais extensa, o acúmulo de lipídios se dissemina a partir da veia central para hepatócitos no meio do lóbulo e nas regiões periportais (Fig. 15-15). Macroscopicamente, o fígado gorduroso com esteatose disseminada é grande (pesando de 4-6 kg ou mais), um órgão macio, amarelo e gorduroso.

Esteato-hepatite. Essas alterações são mais pronunciadas no uso de álcool do que na DHGNA, mas podem ser vistas em graus variados de intensidade na doença do fígado gorduroso por qualquer causa:

- **Balonização dos hepatócitos.** Células ou focos de células isolados sofrem tumefação e necrose; como na esteatose, essas características são mais evidentes nas regiões centrolobulares.
- **Corpos de Mallory.** Eles consistem em emaranhados de filamentos intermediários (incluindo queratinas 8 e 18 ubiquitinizadas) e são visíveis como inclusões citoplasmáticas eosinofílicas nos hepatócitos em degeneração (Fig. 15-16).
- **Reação neutrofílica.** Uma infiltração predominantemente neutrofílica permeia o lóbulo e acumula-se em torno dos hepatócitos em degeneração, particularmente aqueles que

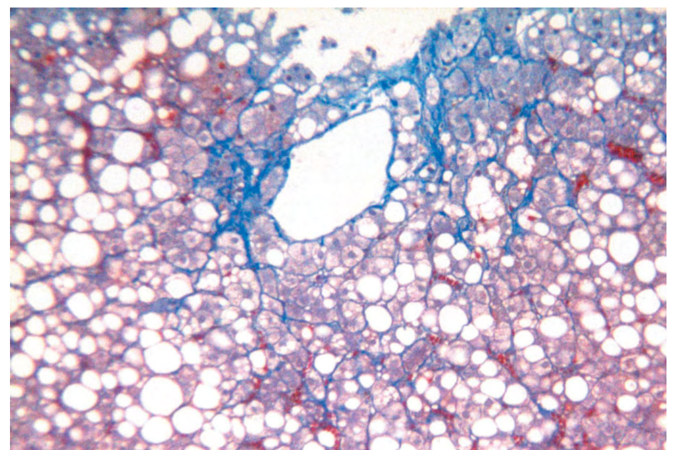


Figura 15-15 Doença gordurosa do fígado. A esteatose macrovesicular é mais proeminente em volta da veia central e se estende para os tratos portais com aumento de sua gravidade. A gordura intracitoplasmática é vista como vacúolos claros. Há certo grau de fibrose (corada em *azul*) presente em um padrão caracteristicamente perissinusoidal de "cerca de galinheiro" (tricromo de Masson).
(Cortesia da Dra. Elizabeth Brunt, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri.)

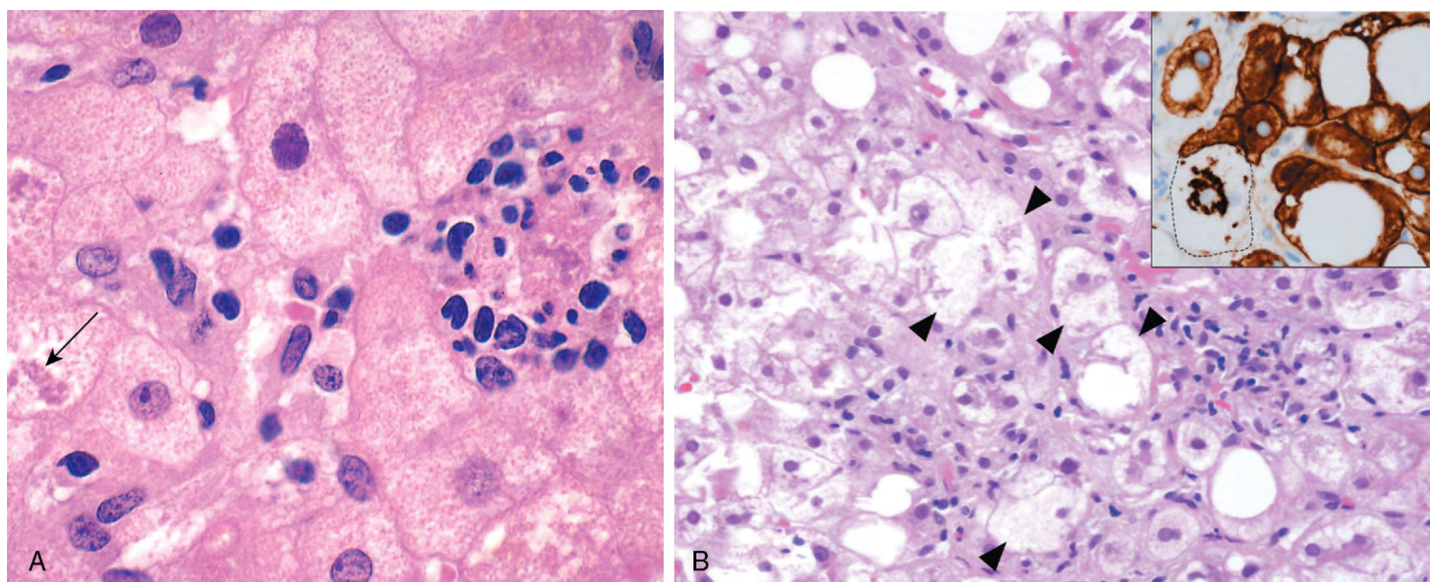


Figura 15-16 **A,** Hepatite alcoólica com aglomerado de células inflamatórias marcando o local de um hepatócito necrótico. Um corpo de Mallory-Denke está presente em outro hepatócito (*seta*). **B,** Esteato-hepatite com muitos hepatócitos balonizados (*cabeças de setas*) contendo corpos de Mallory-Denke proeminentes; aglomerados de células inflamatórias também são vistos; *detalhe* mostrando imunomarcação para queratinas 8 e 18 (*marrom*), com a maioria dos hepatócitos, inclusive aqueles com vacúolos de gordura, mostrando marcação citoplasmática normal, mas na célula balonizada (*linha pontilhada*) as queratinas estão colapsadas dentro dos corpos de Mallory-Denke, deixando o citoplasma "vazio".
(Cortesia da Dra. Elizabeth Brunt, Washington University in St. Louis, St. Louis, Missouri.)

contêm corpos de Mallory. Linfócitos e macrófagos também entram nos tratos portais ou parênquima (Fig. 15-16, *A* e *B*).

Esteato-hepatite com fibrose. A doença gordurosa do fígado de qualquer tipo tem um padrão distinto de fibrose. Como as outras modificações, a fibrose aparece primeiro na região centrolobular como **esclerose de veia central**. A fibrose perissinusoidal aparece em seguida no espaço de Disse da região centrolobular e então se espalha para fora, circundando hepatócitos individuais ou pequenos grupos em um **padrão de cerca de galinheiro** (Fig. 15-15). Essas linhas de fibrose eventualmente podem se ligar aos tratos portais e começar a condensar, originando os **septos fibrosos centrais-portais**. À medida que isso se torna mais proeminente, o fígado se torna mais nodular e de aparência cirrótica. Uma vez que a maioria das causas que originam a doença gordurosa persiste, a contínua subdivisão de nódulos estabelecidos por novas cicatrizes perissinusoidais leva à clássica **cirrose de Laennec** ou **micronodular**. No início do seu desenvolvimento, o fígado é amarelo-bronze, gorduroso e aumentado. Entretanto, com a persistência do dano e com o passar dos anos, o fígado se transforma em um órgão castanho, contraído, não gorduroso e composto de nódulos cirróticos que são geralmente menores que 0,3 cm em diâmetro — menores do que o que é típico para a maioria das hepatites virais (Fig. 15-17). O fígado cirrótico em seu estado terminal pode evoluir para uma fase *"burned-out"*, que não apresenta alterações gordurosas ou outras características típicas (Fig. 15-18). A maioria dos casos de **cirrose criptogênica**, sem etiologia clara, é agora reconhecida como NASH *"burned-out"*.

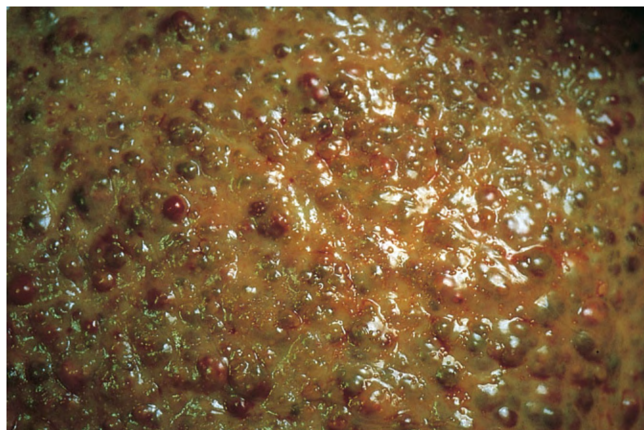


Figura 15-17 Cirrose alcoólica. A nodularidade difusa típica da superfície é induzida pela cicatriz fibrosa subjacente. Nessa vista em detalhe, o tamanho médio do nódulo é de 3 mm. A tonalidade *esverdeada* é causada pela estase biliar.

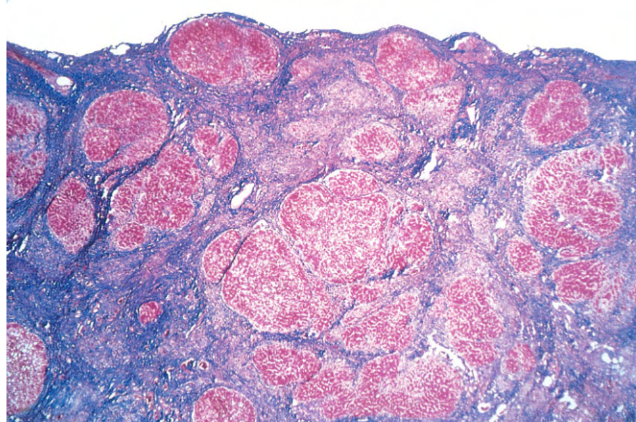


Figura 15-18 Esteato-hepatite levando a cirrose. Nódulos pequenos aprisionados em tecido fibroso de *coloração azul*; nesse estágio *"burned-out"*, o acúmulo de gordura não é mais visto (tricromo de Masson).

Doença Hepática Alcoólica

O consumo excessivo de álcool causa mais de 60% dos casos de doença hepática crônica nos países ocidentais e contribui para 40-50% das mortes devido à cirrose. As seguintes estatísticas atestam a magnitude do problema nos Estados Unidos:

- Mais de 10 milhões de americanos são alcoólicos.
- O abuso do álcool é a quinta causa de morte, sendo responsável por 80.000-85.000 mortes anualmente. Dessas mortes, 20.000 são atribuídas à cirrose terminal; outras 10.000-12.000 são resultado de acidentes automobilísticos.
- Cerca de 25-30% dos pacientes hospitalizados têm problemas relacionados ao uso abusivo do álcool.

O consumo crônico do álcool tem uma variedade de efeitos (Capítulo 7). De máximo impacto, no entanto, são as três formas distintas, ainda que se sobreponham, de doença hepática já descritas: (1) esteatose hepática, (2) hepatite alcoólica e (3) cirrose, chamadas coletivamente de *doença alcoólica do fígado* (Fig. 15-19).

Cerca de 90-100% dos alcoólicos desenvolvem doença gordurosa (p. ex., esteatose hepática) e, destes, 10-35% desenvolvem hepatite alcoólica, enquanto somente 8-20% dos alcoólicos crônicos desenvolvem cirrose. Esteatose, hepatite alcoólica e fibrose podem se desenvolver independentemente, então não configuram necessariamente uma sequência de alterações. O carcinoma hepatocelular se origina em 10-20% dos pacientes com cirrose alcoólica.

PATOGENIA

A ingestão em curto prazo de até 80 g de álcool por dia (5-6 cervejas ou ±200 mL de destilado com 40% de álcool) geralmente produz alterações hepáticas brandas reversíveis, como o fígado gorduroso. A ingestão diária crônica de 40-80 g é considerada um fator de risco limite para lesão grave. Por motivos que devem estar relacionados com o metabolismo gástrico do etanol e diferenças na composição corporal, as mulheres são mais suscetíveis do que os homens a lesão hepática. Parece que a frequência e o tipo de bebida que é consumido podem afetar o risco de desenvolvimento de doença hepática. Por exemplo, o consumo excessivo causa mais lesão hepática do que o consumo baixo e estável. Deve existir suscetibilidade individual, possivelmente genética, porém nenhum marcador genético de suscetibilidade foi identificado. Na ausência de compreensão clara dos fatores que influenciam o dano hepático, nenhum limite superior **seguro** de consumo de álcool pode ser proposto.

O metabolismo do etanol pela álcool desidrogenase e pelo sistema microssomal de oxidação do etanol é discutido no Capítulo 7. Como mencionado, a indução do citocromo P-450 pelo uso crônico do álcool leva a aumento da transformação de outras drogas em metabólitos tóxicos. Em particular, esse efeito pode acelerar o metabolismo do acetaminofeno em compostos altamente tóxicos e aumentar o risco de lesão hepática, mesmo com doses terapêuticas. São discutidos a

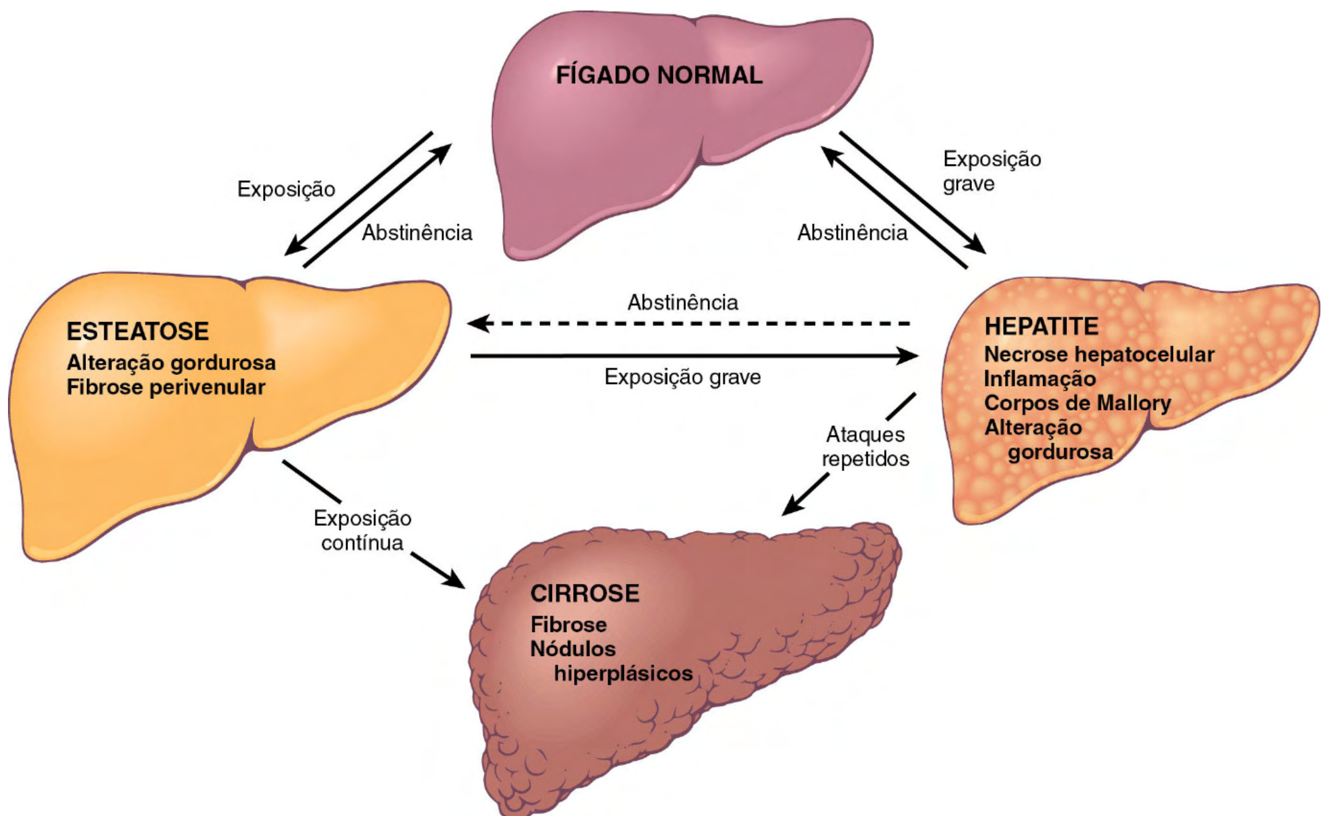


Figura 15-19 Doença hepática alcoólica. As inter-relações entre esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose são mostradas, juntamente com uma representação das características morfológicas-chave em nível microscópico. Como explicitado no texto, deve-se notar que esteatose, hepatite alcoólica e cirrose também podem se desenvolver independentemente e não como uma sequência de eventos.

seguir os efeitos deletérios do álcool e seus subprodutos sobre a função hepatocelular.

A **esteatose hepatocelular** resulta de vários mecanismos: (1) desvio de substratos para longe do catabolismo e na direção da biossíntese de lipídios, devido à geração de um excesso de nicotinamida-adenina dinucleotídeo reduzido resultante do metabolismo do etanol pela álcool desidrogenase e acetaldeído desidrogenase; (2) montagem e secreção prejudicadas de lipoproteínas; e (3) catabolismo periférico aumentado de gordura.

As causas da **hepatite alcoólica** são incertas, mas ela pode se originar de um ou mais dos seguintes subprodutos do etanol e seus metabólitos:

- **Acetaldeído** (o principal metabólito do etanol) induz a peroxidação lipídica e a formação de conjugados acetaldeído-proteína, destruindo ainda mais a função citoesquelética e de membrana.
- O **álcool** afeta diretamente a organização do citoesqueleto (como ilustrado pelos corpos de Mallory-Denk), a função mitocondrial e a fluidez de membrana.
- **Espécies reativas de oxigênio** geradas durante a oxidação do etanol pelo sistema microssomal oxidativo do etanol reagem com as membranas e proteínas e as danifica. As espécies reativas de oxigênio também são produzidas por neutrófilos, que infiltram áreas de necrose de hepatócitos.
- **Inflamação mediada por citocinas** e dano celular são a principal característica da hepatite alcoólica e da doença hepática alcoólica de forma geral. O TNF é considerado o principal efetor da lesão; IL-1, IL-6 e IL-8 também podem contribuir. O principal estímulo para a produção de citocinas na doença hepática alcoólica é a produção de espécies reativas de oxigênio, mencionadas anteriormente, e os produtos microbianos (p. ex., endotoxina) derivados das bactérias entéricas.

Já que a geração de acetaldeído e radicais livres é máxima na região centrolobular, essa região á a mais suscetível a lesão tóxica. A fibrose pericelular e a fibrose sinusoidal se desenvolvem nessa área do lóbulo. Uma hepatite viral concorrente, particularmente a hepatite C, é o principal acelerador da doença hepática em alcoólicos. A prevalência de hepatite C entre pessoas com doença alcoólica é de cerca de 30% (e vice-versa).

Por motivos desconhecidos, a **cirrose** se desenvolve apenas em pequena porção de alcoólicos crônicos. Com a abstinência completa, pode ser obervada alguma regressão da fibrose em todos os casos, e o fígado micronodular se transforma, com regeneração, em um órgão cirrótico macronodular; raramente há regressão de toda a cirrose.

Características Clínicas

A *esteatose hepática* pode ser inócua ou tornar-se evidente sob a forma de hepatomegalia com elevação branda das concentrações séricas de bilirrubina e fosfatase alcalina. A disfunção hepática grave é incomum. A abstinência de álcool e o fornecimento de dieta adequada constituem tratamento suficiente.

Há uma estimativa de que 15-20 anos de uso abusivo do álcool são necessários para desenvolver *cirrose alcoólica*, mas a *hepatite alcoólica* pode ocorrer logo depois de semanas ou meses de consumo excessivo. O início é tipicamente agudo e, frequentemente, segue o surto de consumo particularmente excessivo. Os sintomas e as alterações laboratoriais podem variar de mínimos a graves. A maioria dos pacientes apresenta mal-estar, anorexia, perda de peso, desconforto abdominal superior, hepatomegalia dolorosa à palpação e febre. Os achados laboratoriais típicos são hiperbilirrubinemia, fosfatase alcalina elevada e, muitas vezes, leucocitose neutrofílica. A alanina aminotransferase e a aspartato aminotransferase séricas estão elevadas, mas geralmente abaixo de 500 U/mL. O prognóstico é imprevisível; cada surto de hepatite apresenta cerca de 10-20% de risco de morte. Com surtos repetitivos, a cirrose aparece em cerca de um terço dos pacientes dentro de poucos anos; a hepatite alcoólica também pode ser superposta por cirrose.

As manifestações da cirrose alcoólica são semelhantes às de outras formas de cirrose, apresentadas antes. Comumente, os primeiros sinais da cirrose estão relacionados a complicações da hipertensão portal. O estigma da cirrose (p. ex., abdome grosseiramente distendido com ascite, extremidades desgastadas e cabeça de medusa) pode ser a característica de apresentação. Alternativamente, o paciente pode primeiro apresentar hemorragia de varizes ou encefalopatia hepática. Em outros casos, há início insidioso de mal-estar, fraqueza, perda de peso e de apetite, que precedem o aparecimento de icterícia, ascite e edema periférico. Os achados laboratoriais refletem a doença hepática em desenvolvimento, com aminotransferases séricas elevadas, hiperbilirrubinemia, elevação variável de fosfatase alcalina, hipoproteinemia (globulinas, albumina e fatores de coagulação) e anemia. Finalmente, a cirrose pode ser clinicamente silenciosa, descoberta somente na necropsia ou quando um estresse, como infecção ou trauma, pende a balança para a insuficiência hepática. Em alcoólicos crônicos, o álcool pode ser a maior fonte de calorias da dieta, deslocando outros nutrientes e levando a má nutrição e a deficiências de vitaminas (p. ex., tiamina, vitamina B_{12}). Desses efeitos, a função digestiva é dificultada, principalmente com relação a dano crônico nas mucosas gástrica e intestinal, e pancreatite.

O prognóstico em longo prazo de pacientes alcoólicos com doença é variável. O aspecto mais importante do tratamento é a abstinência de álcool. A taxa de sobrevida de cinco anos é próxima de 90% em abstêmios que estão livres de icterícia, ascite ou hematêmese, mas cai para 50-60% em pessoas que continuam a beber. Entre os pacientes com doença hepática alcoólica avançada, as causas imediatas de morte são:

- Insuficiência hepática
- Hemorragia gastrointestinal maciça
- Infecção intercorrente (para a qual as pessoas afetadas são predispostas)
- Síndrome hepatorrenal
- Carcinoma hepatocelular em 3-6% dos casos

RESUMO

Doença Hepática Alcoólica

- A doença hepática alcoólica tem três manifestações principais: esteatose hepática, hepatite alcoólica e cirrose, que podem ocorrer sozinhas ou combinadas.
- O consumo de 50-60 g/dia de álcool é considerado o limite para o desenvolvimento de doença hepática alcoólica.
- A cirrose tipicamente se desenvolve depois de 10-15 anos de consumo de álcool ou mais, porém ocorre somente em pequena proporção de alcoólicos crônicos; a cirrose alcoólica tem as mesmas características morfológicas e clínicas da cirrose causada por hepatite viral.
- Os múltiplos efeitos patológicos do álcool incluem as mudanças no metabolismo de lipídios, diminuição da exportação de lipoproteínas e morte celular causada por espécies reativas de oxigênio e citocinas.

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)

A DHGNA é uma condição comum na qual a doença hepática gordurosa se desenvolve em pessoas que não consomem álcool. O fígado apresenta qualquer um dos três tipos de alterações descritas anteriormente (esteatose, esteato-hepatite e cirrose). O nome esteato-hepatite não alcoólica (NASH) é usado para descrever características clínicas evidentes de dano hepático, como transaminases elevadas e características histológicas de hepatite já descritas. A DHGNA é consistentemente associada com resistência à insulina e síndrome metabólica (descrita a seguir). Outras anomalias comumente associadas são:

- Diabetes tipo 2 (ou com histórico familiar da condição)
- Obesidade, principalmente obesidade central (índice de massa corpórea maior que 30 kg/m^2 em brancos e maior do que 25 kg/m^2 em asiáticos)
- Dislipidemia (hipertrigliceridemia, baixa lipoproteína de colesterol de alta densidade, alta lipoproteína de colesterol de baixa densidade)
- Hipertensão

PATOGENIA

A síndrome metabólica é definida pela existência de pelo menos duas das seguintes condições: obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão. Em pacientes com síndrome metabólica, a presença de diabetes tipo 2 e obesidade é o melhor fator preditivo de fibrose grave e progressão da doença. A resistência à insulina resulta do acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos por pelo menos um dos três mecanismos:

- Oxidação de ácidos graxos prejudicada
- Aumento da síntese e da captura de ácidos graxos
- Diminuição da secreção hepática da lipoproteína do colesterol de muito baixa densidade

Hepatócitos repletos de gordura são altamente sensíveis a produtos de peroxidação de lipídios gerados por estresse oxidativo, que podem danificar membranas mitocondriais e plasmáticas, causando apoptose. Como consequência do estresse oxidativo ou por liberar, a partir do tecido adiposo visceral, quantidades de TNF, IL-6 e de valores elevados da quimiocina MCP-1, contribuem para o dano hepático e a inflamação. Algumas moléculas têm surgido como importantes em regular tais processos, como a adiponectina e a leptina.

A DHGNA é a causa mais comum de elevação incidental de transaminases séricas. A maioria das pessoas com esteatose é assintomática; os pacientes com esteato-hepatite ativa ou fibrose também podem ser assintomáticos, mas alguns podem apresentar fadiga, mal-estar, dor no quadrante superior direito ou sintomas mais graves de doença hepática crônica. A biópsia hepática é necessária para o diagnóstico. Felizmente, a frequência de progressão da esteatose para a esteato-hepatite ativa e da esteato-hepatite ativa para a fibrose é baixa. Apesar disso, a DHGNA é considerada condição de contribuição significativa para a patogenia da cirrose criptogênica.

Uma vez que compartilham características comuns, a incidência de doença da artéria coronária é aumentada em pacientes com DHGNA. O tratamento atual para DHGNA é direcionado à redução da obesidade e à diminuição da resistência à insulina. Ensaios clínicos com pioglitazona, um ativador do fator de transcrição PPAR-γ, que modula a expressão dos genes sensíveis à insulina, em pacientes não diabéticos com esteato-hepatite, comprovada por biópsia, demonstraram benefício significativo, evidenciado pela reversão das alterações histológicas da DHGNA. Mudanças no estilo de vida (dieta e exercícios) parecem ser a forma mais eficiente de tratamento.

A DHGNA pediátrica está se tornando um problema crescente à medida que a síndrome metabólica e a DHGNA se aproximam de proporções epidêmicas. *Nas crianças, o aparecimento de lesões histológicas é um pouco diferente: a inflamação e a cicatrização tendem a ser mais evidentes nos tratos portais e nas regiões periportais, e os infiltrados mononucleares predominam, em vez dos infiltrados neutrofílicos.*

RESUMO

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

- A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) está associada com síndrome metabólica, obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia e/ou hipertensão.
- A DHGNA pode apresentar todas as alterações associadas à doença hepática alcoólica: esteatose, esteato-hepatite (NASH) e cirrose, apesar de algumas características da esteato-hepatite (como balonização do hepatócito, corpos de Mallory-Denk e infiltração neutrofílica) frequentemente serem menos proeminentes do que elas são na lesão relacionada ao álcool.
- A DHGNA pediátrica vem sendo cada vez mais reconhecida como um problema da epidemia de obesidade que se espalha aos grupos com idade infantil, apesar de seus padrões histológicos diferirem um pouco daqueles que são vistos em adultos.

Lesão Mediada por Droga/Toxina com Esteatose

A esteatose possui ampla gama de causas, inclusive abuso de álcool, nutrição parenteral total, amiodarona e metotrexato. Uma categoria especial que merece ênfase envolve a lesão mitocondrial que origina uma *esteatose microvesicular* difusa, geralmente associada com disfunção hepática grave e potencialmente fatal. O exemplo clássico é a *síndrome de Reye*, uma doença rara que afeta primeiramente crianças menores de quatro anos de idade que tiveram doença viral grave. O início é deflagrado por vômitos destrutivos e acompanhado por irritabilidade ou letargia e hepatomegalia. Os valores de bilirrubina, amônia e aminotransferases séricas são essencialmente normais. Apesar de a maioria dos pacientes se recuperar, cerca de 25% progridem para coma, acompanhado de elevações nos valores séricos de bilirrubina, amônia e aminotransferases. A morte ocorre por deterioração neurológica progressiva ou falência hepática. Os sobreviventes das doenças mais graves podem ficar com complicações neurológicas permanentes.

A síndrome de Reye tem sido associada com a administração de aspirina em doenças virais; enquanto não há evidência definitiva de que os salicilatos têm o papel principal nessa condição, como precaução, a aspirina é contraindicada em crianças e adolescentes com doenças febris. Os agentes que são conhecidos por causar disfunção mitocondrial semelhante são tetraciclina e valproato, assim como toxinas da fruta *ackee* de vez, típica da Jamaica. Os regimes de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), usados para o HIV, também podem causar as mesmas lesões histológicas, mas, por motivos desconhecidos, esses pacientes não apresentam morbidade significativa.

MORFOLOGIA

O achado patológico-chave é a **esteatose microvesicular hepatocelular**. A microscopia eletrônica da mitocôndria do hepatócito revela aumento pleomórfico e claro da matriz, com ruptura das cristas e perda de corpos densos. Especificamente na síndrome de Reye, geralmente o **edema cerebral** está presente. Os astrócitos estão tumefatos e podem ocorrer alterações mitocondriais semelhantes àquelas vistas no fígado. Não há inflamação, como é notável em qualquer infecção viral. **Músculos esqueléticos, rins** e **coração** também podem apresentar alteração gordurosa microvesicular e alterações mitocondriais, apesar dessas alterações serem mais sutis do que as do fígado.

DOENÇAS COLESTÁTICAS DO FÍGADO

As doenças colestáticas do fígado incluem as condições que levam a disfunção hepatocelular primária (p. ex., colestase neonatal, colestase induzida por drogas, sepse) ou lesões aos ductos biliares, incluindo algumas que são mecânicas (p. ex., obstrução dos grandes ductos por cálculos ou tumor) ou inflamatórias (como doenças autoimunes). Para ser mais didático, porém, as doenças dos ductos biliares são claramente divididas em intra-hepáticas ou extra-hepáticas porque as doenças podem afetar os segmentos intra e extra-hepáticos, e exclusivamente as doenças dos ductos biliares extra-hepáticos ainda podem causar efeitos secundários dentro do fígado. Este tópico discutirá primeiro as mais importantes doenças colestáticas do fígado, um grupo heterogêneo de condições que têm como suas características marcantes os sinais clínicos e sintomas da colestase; a obstrução biliar é considerada uma das doenças dos ductos biliares extra-hepáticos.

Colestase Neonatal

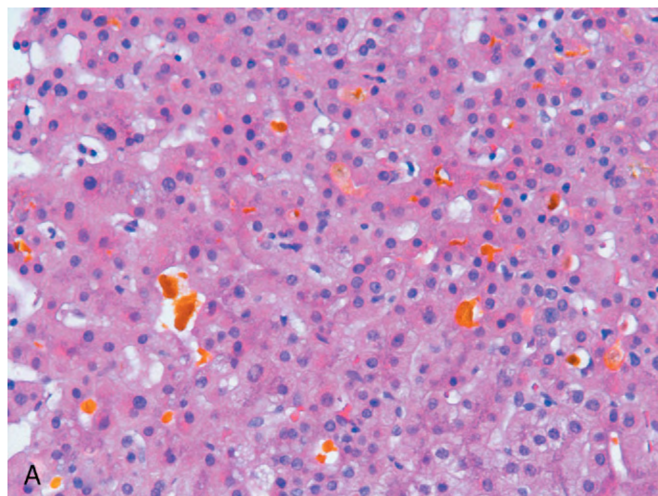
Como mencionado anteriormente, elevações brandas transitórias na bilirrubina sérica não conjugada são comuns em recém-nascidos normais. A hiperbilirrubinemia conjugada prolongada que dura mais do que os primeiros 14 dias de vida é chamada de *colestase neonatal*. As principais causas são atresia biliar extra-hepática, discutida adiante, e uma variedade de outras doenças chamadas coletivamente de *hepatites neonatais*. A hepatite neonatal não é uma entidade específica nem os distúrbios são necessariamente inflamatórios. Em lugar disso, o achado de *colestase neonatal* deve provocar uma busca diligente de doenças reconhecidas como tóxicas, metabólicas ou infecciosas do fígado. Com grande cautela sobre a etiologia e as melhores ferramentas diagnósticas, a *hepatite neonatal idiopática* constitui apenas 10-15% dos casos de hepatite neonatal.

A apresentação clínica nas crianças com qualquer uma das formas de colestase neonatal é razoavelmente típica, com icterícia, urina escura, fezes claras ou acólicas e hepatomegalia. Defeitos na síntese hepática em graus variados, como hipoprotrombinemia, podem estar presentes. A diferenciação entre as duas causas mais comuns de colestase neonatal — atresia extra-hepática e hepatite idiopática — tem grande importância porque o tratamento definitivo da atresia biliar requer intervenção cirúrgica, enquanto a cirurgia pode interferir negativamente no curso clínico de uma criança com hepatite idiopática neonatal. Felizmente, a distinção entre essas doenças pode ser feita em 90% dos casos usando dados clínicos e biópsia hepática.

Colestase Induzida por Sepse

A sepse pode afetar o fígado de várias formas. Elas incluem os efeitos diretos da infecção bacteriana intra-hepática (p. ex., formação de abscessos ou colangite bacteriana), a isquemia causada por choque séptico (particularmente quando o fígado é cirrótico) ou em resposta a produtos microbianos circulantes. O último, aparentemente, promove mais a colestase induzida por sepse, particularmente quando a infecção sistêmica é devida a organismos gram-negativos.

A alteração mais comum é a *colestase canalicular*, com a bile presa no interior do canalículo centrolobular (Fig. 15-20, A). Os achados histológicos incluem ativação intensa das células de Kupffer e inflamação portal branda, mas a necrose de hepatócitos é escassa ou ausente. A *colestase ductular* é um achado mais grave, onde os canais de Hering e os ductos biliares na interface dos tratos portais e parênquima se tornam dilatados e contêm



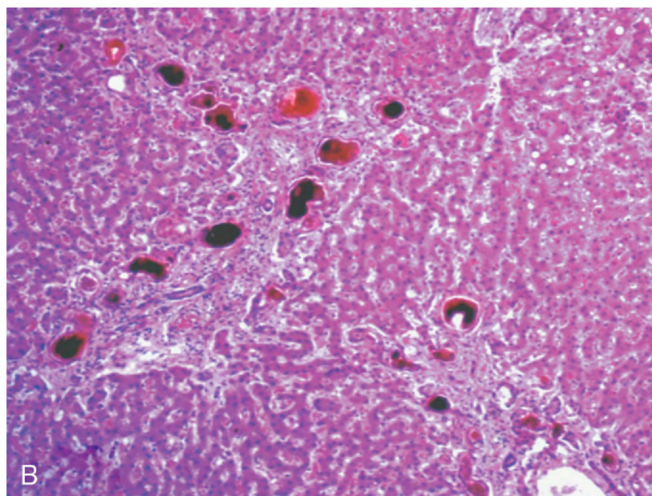


Figura 15-20 A, Colestase da sepse. Tampões de bile proeminentes estão presentes em canalículos dilatados na região centrolobular. **B**, Colestase ductular. Concreções de bile, escuras e grandes dentro de canais de Hering evidentemente dilatados e ductos na interface portal-parenquimal. Essa característica, indicativa de sepse grave corrente ou bloqueadora, é relacionada à endotoxemia.

(B, Cortesia do Dr. Jay Lefkowitch, Columbia Unversity, New York.)

Tabela 15-7 Características Principais da Cirrose Biliar Primária e Colangite Esclerosante Primária

Parâmetro	Cirrose Biliar Primária	Colangite Esclerosante Primária
Idade	50 anos em média (30-70)	30 anos em média
Gênero	90% feminino	70% masculino
Curso clínico	Progressivo	Imprevisível, mas progressivo
Condições associadas	Síndrome de Sjögren (70%) Escleroderma (5%) Doença na tireoide (20%)	Doença inflamatória intestinal (70%) Pancreatite (≤25%) Doenças fibrosantes idiopáticas (fibrose retroperitoneal)
Sorologia	95% AMA-positivo 20% ANA-positivo 40% ANCA-positivo	0-5% AMA-positivo (baixo título) 6% ANA-positivo 65% ANCA-positivo
Radiologia	Normal	Constrituras dos grandes ductos biliares; poda dos pequenos ductos
Lesão ductal	Lesões floridas e perda apenas de pequenos ductos	Destruição inflamatória dos ductos extra-hepáticos e dos grandes ductos intra-hepáticos; obliteração fibrótica dos ductos intra-hepáticos médios e pequenos

AMA, anticorpo antimitocondrial; ANA, anticorpo antinuclear; ANCA, anticorpo citoplasmático antineutrófilo.

grandes tampões de bile (Fig. 15-20, B). Essa alteração, que não é uma característica típica da obstrução biliar, frequentemente acompanha ou antecede o desenvolvimento do choque séptico.

Cirrose Biliar Primária

A cirrose biliar primária (CBP) é uma doença hepática colestática crônica, progressiva, e em alguns casos fatal, caracterizada por destruição dos ductos biliares intra-hepáticos, inflamação portal e cicatrização, e desenvolvimento de cirrose e insuficiência hepática ao longo de anos a décadas (7). *A característica principal da CBP é a destruição não supurativa dos ductos biliares intra-hepáticos de pequeno e médio porte*. A CBP acomete principalmente mulheres de meia-idade, com pico de incidência entre 40-50 anos de idade. O nome é um pouco inadequado porque o estágio final da CBP não é sempre cirrótico. Alguns pacientes podem morrer ou ser submetidos ao transplante por causa da hipertensão portal grave na ausência de cirrose bem estabelecida, apesar de outros, geralmente apresentando colestase severa intratável, serem totalmente cirróticos.

PATOGENIA

Mais de 90% das pessoas com CBP apresentam altos títulos de autoanticorpos contra diversas desidrogenases ácidas mitocondriais. Ainda não está claro por que a resposta imune está dirigida nessas enzimas e por que os ductos biliares intra-hepáticos são o alvo desse ataque imune. Evidências recentes sugerem que a exposição a certos xenobióticos podem modificar proteínas mitocondriais provocando um possível gatilho para a resposta imune.

Curso Clínico

O início da CBP é insidioso, mas a doença frequentemente chama a atenção enquanto o paciente ainda está assintomático através da descoberta de fosfatase alcalina sérica elevada nos exames laboratoriais de rotina. O diagnóstico é feito normalmente pela demonstração de anticorpos antimitocondriais e achados característicos na biópsia. Os pacientes frequentemente apresentam prurido e, geralmente, mostram ter doença avançada.

Os pacientes não tratados progridem para descompensação hepática associada com hipertensão portal, com sangramentos de varizes e encefalopatia hepática, após um período de duas ou mais décadas. Entretanto, *o tratamento oral inicial com ácido ursodeoxicólico melhora significativamente o curso da doença, retardando drasticamente sua progressão. Esses mecanismos de ação ainda são desconhecidos, apesar de parecerem incluir a inibição da apoptose do epitélio biliar e a inibição da resposta imune.* A hiperbilirrubinemia é uma característica tardia e geralmente significa uma incipiente descompensação hepática. As condições extra-hepáticas associadas incluem o ressecamento dos olhos e da boca, da síndrome de Sjögren, e esclerodermia, tireoidite, artrite reumatoide, fenômeno de Raynaud e doença celíaca.

MORFOLOGIA

A morfologia da CBP é mais relevante no fase pré-cirrótica. Os ductos biliares interlobulares são ativamente destruídos por inflamação linfocítica ou plasmocítica, com ou sem granulomas (**lesão ductal florida**) (Fig. 15-21). Algumas biópsias, contudo, não exibem lesões destrutivas ativas e mostram apenas ductos biliares portais. Os espaços portais antes das lesões ductais exibem proliferação ductular biliar, inflamação e necrose do parênquima periportal adjacente. Isso leva ao desenvolvimento de fibrose septal portal-portal (Fig. 15-22). A hepatite de

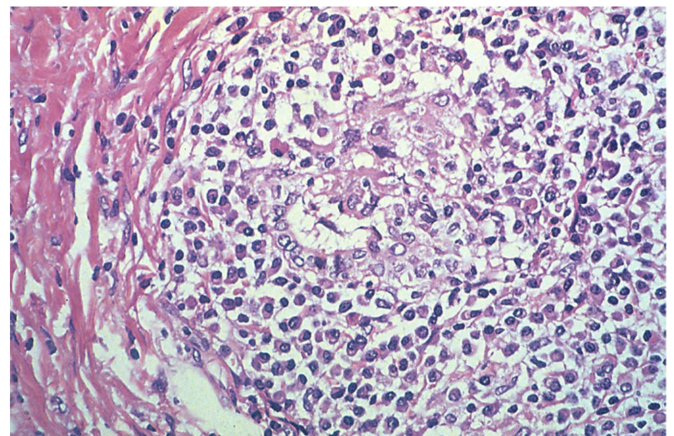


Figura 15-21 Cirrose biliar primária. Um trato portal está acentuadamente expandido por um infiltrado de linfócitos e plasmócitos. Note a reação granulomatosa a um ducto biliar sofrendo destruição (lesão ductal florida).

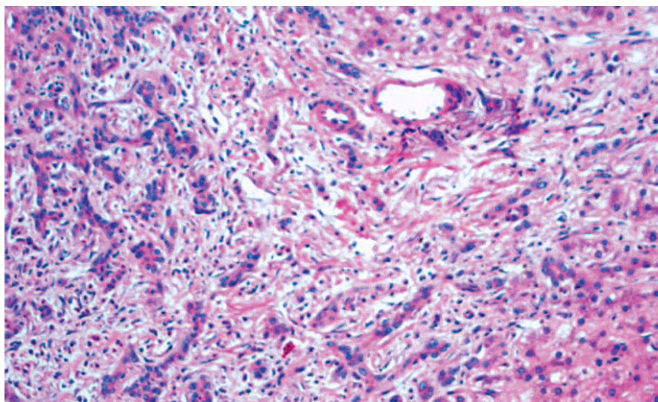


Figura 15-22 Exemplo de reação ductal em um septo fibroso. *(Cortesia do Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, Washington.)*

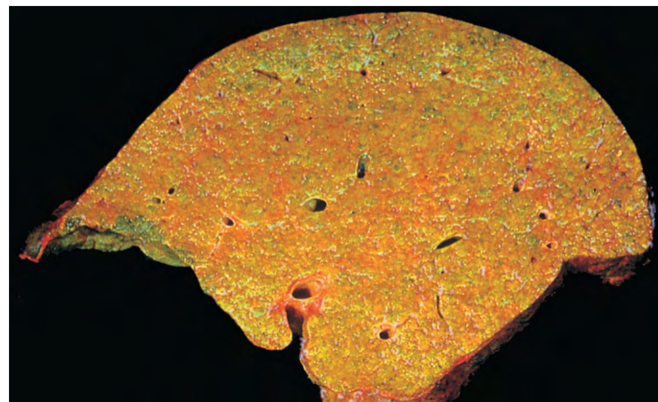


Figura 15-23 Cirrose biliar primária terminal. Corte sagital demonstra o aumento do fígado, a nodularidade indicativa de cirrose e a coloração esverdeada devida à colestase.

interface e lobular branda também pode estar presente. As características, algumas vezes, não são as mesmas da hepatite autoimune; essa síndrome de sobreposição é diagnosticada apenas quando o componente hepático é muito evidente e há achados sorológicos típicos de hepatite autoimune.

Existem duas vias para a doença hepática avançada, ambas levando anos ou décadas de evolução. Alguns pacientes desenvolvem hipertensão portal intensa; na avaliação histológica, esses fígados possuem nodularidade disseminada sem a cicatriz adjacente vista na cirrose — uma característica chamada de **hiperplasia nodular regenerativa**. Alguns fígados frequentemente são maiores do que o normal e podem apresentar leve formação de nódulos que difere dos nódulos claros da cirrose. Ainda não se sabe por que essas mudanças hepatocitárias ocorrem em uma doença que aparentemente é de natureza primariamente biliar.

Outros pacientes seguem uma via clássica de perda de ductos crescente e disseminada, levando a cirrose e colestase profunda. O acúmulo de bile nessa **colestase crônica** não é centrolobular, como ocorre nas síndromes colestáticas induzidas por drogas ou por sepse, mas é periportal/perisseptal e associada com **degeneração plumosa**, marcada por hepatócitos balonizados e contendo bile, frequentemente com corpos de Mallory-Denk proeminentes. Essas células, morfologicamente semelhantes àquelas vistas na hepatite alcoólica, diferem por sua localização periportal em vez de localização centrolobular. Tais fígados em estados terminais mostram cirrose e cor verde viva, adequada ao estado ictérico geral (Fig. 15-23). Por haver pequena perda de hepatócitos, a hiperplasia nodular regenerativa frequentemente leva a hepatomegalia cedo no curso da doença, o que distingue da hepatite crônica e do alcoolismo.

Colangite Esclerosante Primária

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença colestática crônica, caracterizada por fibrose progressiva e destruição dos ductos biliares extra-hepáticos e intra-hepáticos de todos os tamanhos (Tabela 15-7). Uma vez que as alterações nos ductos ocorrem em regiões, a colangiografia, realizada endoscopicamente ou como auxílio da imagem por ressonância magnética (IRM), mostra um aspecto de contas característico nos segmentos afetados da árvore biliar devido a estreitamentos que se alternam com ductos do tamanho normal ou dilatados.

A CEP é comumente vista em associação com doença intestinal inflamatória (Capítulo 15), particularmente colite ulcerativa, que coexiste em aproximadamente 70% dos pacientes afetados. Alternativamente, a prevalência de CEP entre as pessoas com colite ulcerativa é de cerca de 4%. Essa doença tende a ocorrer entre a terceira e a quinta década de vida, mais frequentemente após o desenvolvimento de doença intestinal inflamatória. Os homens são afetados com mais frequência do que as mulheres, em uma proporção de 2:1.

A causa da CEP é desconhecida. A associação com a colite ulcerativa, a ligação com alguns alelos de *HLA-DR* e a presença de anticorpos citoplasmáticos antinucleares com localização perinuclear (Capítulo 10) em 80% dos casos sugere que é uma doença mediada pelo sistema imunológico.

MORFOLOGIA

Os achados característicos da CEP são diferentes nos ductos extra-hepáticos e intra-hepáticos grandes em relação aos ductos menores. Os ductos maiores apresentam inflamação crônica que se sobrepõe à inflamação aguda, muito semelhante às lesões de mucosa da colite ulcerativa. Essas áreas inflamadas levam ao estreitamento dos ductos mais amplos, tanto pelo edema e inflamação que estreitam o lúmen quanto pela subsequente deposição de fibrose na cicatrização. Os ductos menores, por sua vez, frequentemente apresentam pouca inflamação e uma **fibrose concêntrica**, chamada geralmente de **fibrose em casca de cebola**, em torno dos lumens dos ductos atróficos (Fig. 15-24). Eventualmente, os lumens podem desaparecer, deixando para trás uma cicatriz fibrosa sólida semelhante a um cordão, a virtualmente diagnóstica **cicatriz-lápide** (***tombstone scar***). Como a probabilidade da amostragem de lesões ductais tão pequenas em uma coleta aleatória por biópsia de agulha é minúscula, o diagnóstico não depende de biópsia, mas de imagens radiológicas dos ductos extra-hepáticos e intra-hepáticos maiores.

Em resposta à perda de ductos, assim como na CBP, proliferação ductular, fibrose septal portal-portal e cirrose são os eventos seguintes. O fígado com doença avançada é então normalmente cirrótico e esverdeado. A **neoplasia biliar intraepitelial** pode aparecer e ser um sinal de aproximação do **colangiocarcinoma**, uma complicação fatal vista na minoria dos pacientes.

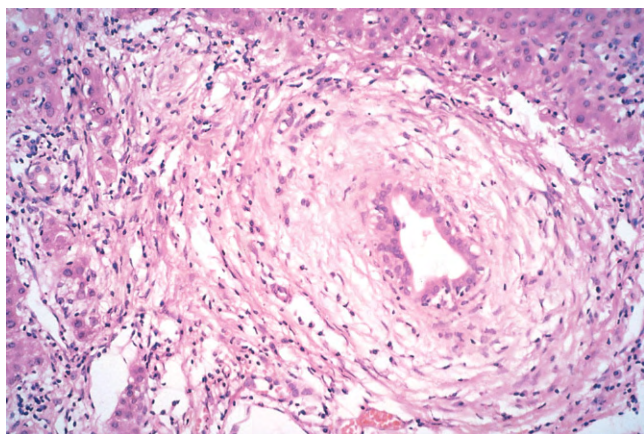


Figura 15-24 Colangite esclerosante primária. Um ducto biliar sofrendo degeneração está aprisionado em uma cicatriz concêntrica densa "em casca de cebola".

Curso Clínico

Os pacientes assintomáticos podem atentar para os valores persistentemente elevados de fosfatase alcalina sérica. Outros pacientes apresentam sintomas relacionados à colangite aguda — infecção que complica estreitamentos biliares assintomáticos preexistentes — como febre, sensibilidade no quadrante superior direito e, algumas vezes, icterícia. Os pacientes que se encontram em estágios finais podem apresentar fadiga progressiva, prurido e icterícia crônica. A CEP geralmente tem curso lento, ao longo de muitos anos. O colangiocarcinoma se desenvolve em 10-15% dos pacientes com CEP, com tempo médio de cinco anos entre o diagnóstico e a transformação maligna.

Colestase Induzida por Drogas/Toxinas

A colestase é uma característica comum da lesão hepática induzida por drogas ou toxinas e pode ser vista sozinha ou associada com outros achados hepáticos. Quando a lesão hepatocitária é mínima, ela é chamada de colestase *moderada*, que é caracterizada por tampões de bile canaliculares e/ou tumefação de hepatócitos centrolobulares e acúmulo citoplasmático de pigmento biliar. A *hepatite colestática,* na qual os achados de colestase (fosfatase alcalina e bilirrubina séricas elevadas, colestase canalicular e hepatocelular) e de hepatite (transaminases séricas elevadas, hepatite de interface e lobular) coexistem, é uma indicação de lesão induzida por droga ou toxina. Causas comuns ou bem conhecidas de tal lesão incluem o anabólico C17 alquilado ou contraceptivos esteroides, nutrição parenteral total e antibióticos. Doenças que se assemelham à CEP e CBP, associadas não só com colestase, mas com perda real de ductos biliares, incluem as lesões hepáticas causadas por clorpromazina, amitriptilina e arsenicais orgânicos.

DOENÇAS METABÓLICAS HEREDITÁRIAS

Apesar de existir um número relativamente grande de doenças hepáticas metabólicas herdadas, nesta seção apenas algumas condições comuns selecionadas são discutidas: hemocromatose, doença de Wilson e deficiência de A1AT.

Hemocromatose

A *hemocromatose hereditária* se refere a deficiências genéticas caracterizadas pelo acúmulo excessivo de ferro no corpo, a maior parte do qual é depositado no fígado, pâncreas e coração. *Há pelo menos quatro variantes genéticas de hemocromatose hereditária. A forma mais comum é uma doença autossômica recessiva com início na vida adulta causada por mutações no gene HFE.* As formas adquiridas de hemocromatose com fontes conhecidas de excesso de ferro são chamadas de *hemocromatose secundária*. Entre as mais importantes estão múltiplas transfusões, eritropoiese ineficaz (talassemia β e síndromes mielodisplásicas) e ingestão aumentada de ferro.

Como discutido no Capítulo 11, o conteúdo de ferro corporal total varia de 2-6 g nos adultos normais; cerca de 0,5 g é armazenado no fígado, 98% estando nos hepatócitos. Na hemocromatose hereditária, o ferro é acumulado durante a vida da pessoa afetada a partir da absorção intestinal excessiva. O acúmulo total de ferro pode exceder 50 g, com mais de um terço dessa quantidade acumulando-se no fígado. *Os casos completamente desenvolvidos exibem (1) cirrose (vista em todos os pacientes), (2)* diabetes melito *(em 75-80% dos pacientes) e (3) pigmentação da pele (em 75-80% dos pacientes).*

PATOGENIA

O conteúdo de ferro corporal total é rigorosamente regulado, uma vez que as limitadas perdas diárias de ferro são equiparadas pela absorção gastrointestinal. **Na hemocromatose hereditária, a regulação da absorção intestinal de ferro da dieta é defeituosa, levando à acumulação líquida de ferro de 0,5-1 g/ano.** O gene da hemocromatose hereditária, responsável pela forma mais comum dessa doença, é chamado *HFE*. Está localizado no braço curto do cromossomo 6. Ele codifica uma proteína que é semelhante em estrutura ao HLA classe I. O papel da HFE na regulação da absorção de ferro é complexo e não é totalmente compreendido. A expressão da proteína HFE mutante nos enterócitos do intestino delgado leva a uma absorção inapropriada e aumentada do ferro e de sua ligação à **transferrina**, a principal molécula carreadora de ferro no sangue. Mas o HFE não é o único responsável, e suas interações com outras proteínas, particularmente a **hepicidina**, produzida pelo fígado, gera uma rede de controle do metabolismo do ferro que está sendo elucidada aos poucos.

Aparentemente, o HFE e os outros genes que estão envolvidos em formas menos comuns de hemocromatose hereditária regulam a hepicidina, o hormônio de ferro produzido pelo fígado. A hepicidina normalmente diminui o efluxo de ferro a partir dos intestinos e dos macrófagos para o plasma e inibe a absorção de ferro. Quando as concentrações de hepicidina estão reduzidas, há aumento na absorção de ferro. Camundongos nos quais o gene da hepicidina foi deletado, desenvolvem sobrecarga de ferro semelhante à hemocromatose, e camundongos que têm superexpressão de hepicidina desenvolvem deficiência grave de ferro, estabelecendo assim o papel principal da hepicidina em regular a absorção de ferro. Como deve ser esperado, as concentrações de hepicidina estão baixas em todas as formas genéticas conhecidas de hemocromatose, inclusive a forma mais comum causada por mutações no gene HFE. As interconexões entre as funções desses vários genes e a síntese de hepicidina ainda estão sendo descobertas.

A hemocromatose hereditária se manifesta tipicamente após o acúmulo de 20 g de estoque de ferro. Independentemente da fonte, o ferro em excesso parece ser diretamente tóxico aos tecidos por um dos seguintes mecanismos:

- Peroxidação lipídica por meio de reação de radicais livres catalisadas pelo ferro
- Estimulação da formação de colágeno
- Interações diretas do próprio ferro com o DNA

MORFOLOGIA

As alterações morfológicas na hemocromatose hereditária são caracterizadas principalmente por **deposição de hemossiderina** nos seguintes órgãos (em ordem crescente de gravidade): fígado, pâncreas, miocárdio, hipófise, glândula suprarrenal, glândulas tireoide e paratireoide, articulações e pele. No fígado, o ferro torna-se evidente primeiro sob a forma de grânulos amarelo-ouro de hemossiderina no citoplasma dos hepatócitos periportais, os quais se coram em azul com a coloração do azul da Prússia (Fig. 15-25). Com a carga de ferro cada vez maior, há comprometimento progressivo do resto do lóbulo, juntamente com a pigmentação do epitélio dos ductos biliares e células de Kupffer. O ferro é uma hepatotoxina direta, e a ausência de inflamação é característica. Nessa fase, o fígado é tipicamente ligeiramente maior que o normal, denso e castanho-chocolate. Os septos fibrosos se desenvolvem lentamente, ligando os tratos portais uns aos outros e levando, em última análise, a um padrão de **cirrose** no fígado intensamente pigmentado (marrom muito escuro a negro).

Em indivíduos normais, o conteúdo de ferro do tecido hepático não fixado é menos de 1.000 μg/g de peso seco de fígado. Os pacientes adultos com evidências clínicas de hemocromatose hereditária exibem acima de 10.000 μg de ferro por grama de peso seco; concentrações acima de 22.000 μg de ferro por grama de peso seco são associadas ao desenvolvimento de fibrose e cirrose.

O **pâncreas** torna-se intensamente pigmentado, tem fibrose intersticial difusa e pode exibir alguma atrofia parenquimatosa. A hemossiderina é encontrada nas células acinares e das ilhotas, e às vezes no estroma fibroso intersticial. Muitas vezes, o **coração** está aumentado e tem grânulos de hemossiderina dentro das fibras miocardíacas. A pigmentação pode produzir notável coloração castanha no miocárdio. Pode aparecer delicada fibrose intersticial. Embora a pigmentação da **pele** seja parcialmente atribuível à deposição de hemossiderina nos macrófagos e fibroblastos dérmicos, a maior parte da pigmentação resulta da produção aumentada de melanina na epiderme. A combinação desses pigmentos confere uma cor cinza-ardósia característica à pele. Com deposição de hemossiderina nos **revestimentos sinoviais articulares**, pode desenvolver-se uma sinovite aguda. Há também deposição excessiva de pirofosfato de cálcio, que danifica a cartilagem articular e algumas vezes origina uma poliartrite incapacitante chamada de pseudogota. Os **testículos** podem ser pequenos e atróficos, mas normalmente não estão pigmentados.

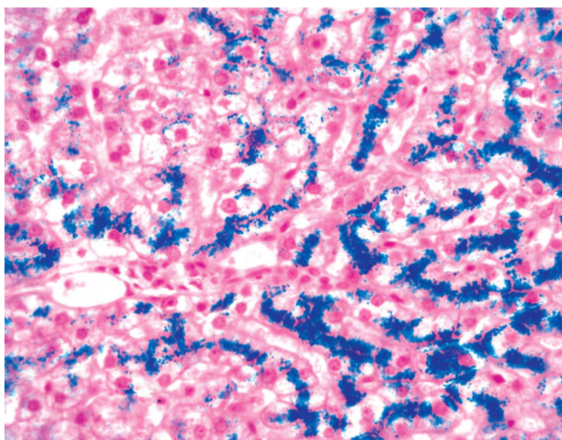


Figura 15-25 Hemocromatose hereditária. A deposição de ferro hepatocelular é *azul* nessa lâmina corada com azul da Prússia. A arquitetura parenquimatosa é normal.

Características Clínicas

Predominante em homens (em uma proporção de 5-7:1), com apresentação clínica um pouco mais cedo, parcialmente por causa das perdas fisiológicas de ferro (com menstruação ou gravidez) que retardam a acumulação de ferro nas mulheres. Nas formas mais comuns, causadas pelas mutações no *HFE*, os sintomas geralmente aparecem na quinta e sexta décadas de vida nos homens e mais tarde nas mulheres. Com a triagem populacional, detectou-se que mesmo portadores homozigotos da mutação mais comum do *HFE* (C28Y) têm penetrância variável; assim, a progressão da doença é imprevisível.

As principais manifestações incluem hepatomegalia, pigmentação da pele (particularmente das áreas expostas ao sol), homeostasia descontrolada da glicose ou diabetes melito franco devido à destruição das ilhotas pancreáticas, disfunções cardíacas (arritmias, miocardiopatia) e artrite atípica. Em alguns pacientes, a queixa de apresentação é a perda de libido e impotência. *A tríade clássica de cirrose com hepatomegalia, pigmentação da pele e diabetes melito* pode não se desenvolver até tarde no curso da doença. A morte pode resultar de cirrose, carcinoma hepatocelular ou cardiopatia. O tratamento da sobrecarga de ferro não elimina o risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, uma vez que o dano oxidativo ao DNA produzido pelo ferro é acumulativo e irreversível. O risco de carcinoma hepatocelular em pacientes com hemocromatose é 200 vezes maior que na população geral.

Felizmente, a hemocromatose hereditária pode ser diagnosticada muito tempo antes que tenha ocorrido um dano tecidual irreversível. A triagem envolve a demonstração de níveis muito altos de ferro e ferritina séricos, exclusão de causas secundárias de sobrecarga de ferro e biópsia do fígado, se indicada. A triagem dos membros da família dos probandos também é importante. O curso natural da doença pode ser alterado por uma variedade de intervenções, principalmente flebotomia e o uso de quelantes de ferro para diminuir o conteúdo corporal total de ferro. Os pacientes diagnosticados na fase subclínica, pré-cirrótica, e tratados com flebotomia regular têm expectativa de vida normal. Os heterozigotos também apresentam leve aumento na absorção e acúmulo de ferro.

Doença de Wilson

Essa doença recessiva autossômica é marcada pela acumulação de concentrações tóxicas de cobre em muitos tecidos e órgãos, principalmente fígado, cérebro e olho. As causas são mutações com perda de função no gene *ATP7B*, e mais de 300 já foram identificadas. Esse gene, localizado no cromossomo 13, codifica uma ATPase transportadora de íon metálico que se localiza no complexo de Golgi dos hepatócitos. Cerca de um em 100

indivíduos é portador assintomático, e a incidência populacional da doença é de aproximadamente 1:30.000; assim, ela é muito menos comum do que a hemocromatose hereditária.

PATOGENIA

A fisiologia normal do cobre envolve a seguinte sequência:

1. Absorção do cobre ingerido (2-5 mg ao dia)
2. Transporte pelo plasma, complexado com albumina
3. Captação hepatocelular, seguida de ligação a uma α_2-globulina (apoceruloplasmina) para formar a ceruloplasmina
4. Secreção de ceruloplasmina no plasma, que responde por 90-95% do cobre plasmático
5. Captação hepática das ceruloplasminas senescentes, dessialiladas, a partir do plasma, seguida da degradação lisossomal e secreção de cobre livre na bile.

Na doença de Wilson, as primeiras etapas da absorção do cobre e o transporte para o fígado são normais. Entretanto, sem a atividade da ATP7B, o cobre não pode ser passado para apoceruloplasmina e por isso não pode ser excretado na bile, a **via primária do corpo para eliminação de cobre**. Assim, o cobre acumula-se progressivamente nos hepatócitos, aparentemente causando lesão tóxica por um mecanismo em três etapas: (1) promovendo a formação de radicais livres, (2) ligando-se aos grupamentos sulfidrila das proteínas celulares e (3) deslocando outros metais em metaloenzimas hepáticas.

É geralmente em torno dos cinco anos de idade que o cobre não ligado à ceruloplasmina derrama-se do fígado lesado para dentro da circulação. O cobre livre gera oxidação e pode levar a hemólise. Ele também pode se depositar em muitos outros tecidos, como cérebro, córneas, rins, ossos, articulações e glândulas paratireoides. Concomitantemente, a excreção urinária de cobre aumenta de modo acentuado.

MORFOLOGIA

O fígado, frequentemente, suporta o impacto da lesão na doença de Wilson, com alterações hepáticas variando de relativamente pequenas a dano maciço e mimetizando muitas outras doenças. Assim, a doença de Wilson pode mimetizar a **doença hepática gordurosa**, com esteatose leve a moderada, esteato-hepatite e mesmo alguns padrões semelhantes de cicatrização. Os padrões de **hepatite aguda** e **crônica** simulam os da hepatite viral. A hepatite aguda, em sua forma mais grave, pode se manifestar com insuficiência hepática fulminante. A hepatite crônica pode exibir também características de doença hepática gordurosa, inclusive com infiltrado mononuclear e hepatite de interface, com esteatose, hepatócitos balonizados e contendo corpos de Mallory-Denk. Com a progressão da hepatite crônica, a **cirrose** se desenvolverá. A deposição de excesso de cobre pode muitas vezes ser demonstrada por colorações especiais (p. ex., coloração com rodanina para cobre, coloração com orceína para proteína associada a cobre). Uma vez que o cobre também se acumula na colestase obstrutiva crônica, e como a histologia não é capaz de distinguir confiavelmente a doença de Wilson de outras causas de doença hepática, a demonstração de conteúdo hepático de cobre excedendo 250 μg/g de peso seco é extremamente útil para fazer o diagnóstico.

No **cérebro**, a lesão tóxica afeta principalmente os gânglios basais, particularmente o putâmen, que demonstra atrofia e mesmo cavitação. Quase todos os pacientes com comprometimento neurológico desenvolvem **lesões oculares** chamadas **anéis de Kayser-Fleischer** (depósitos verdes a castanhos de cobre na membrana de Descemet no limbo da córnea), o que justifica a nomenclatura alternativa dessa condição como degeneração hepatolenticular.

Características Clínicas

A idade de início e a apresentação clínica da doença de Wilson são extremamente variáveis, mas a doença raramente se manifesta antes dos seis anos de idade ou em pessoas idosas. A apresentação mais comum é a doença hepática aguda ou crônica. Manifestações neuropsiquiátricas, incluindo alterações comportamentais brandas, psicose franca ou uma síndrome semelhante à doença de Parkinson, são os aspectos iniciais na maioria dos casos restantes. De forma distinta de todas as outras formas de cirrose, o carcinoma hepatocelular é bastante incomum na doença de Wilson. A presença de anéis de Kayser-Fleischer ou de aumento importante de conteúdo hepático de cobre em indivíduo com baixos valores de ceruloplasmina sérica reforça o diagnóstico. O reconhecimento precoce e a terapia de quelação do cobre em longo prazo (como com D-penicilamina) e sais de zinco (que diminuem a captura do cobre no intestino) alteram drasticamente o curso usual de deterioração progressiva.

Deficiência de α_1-Antitripsina

A deficiência de α_1-antitripsina (A1AT) é um transtorno recessivo autossômico marcado por concentrações séricas anormalmente baixas desse importante inibidor de proteases. A função principal da α_1-antitripsina é a inibição de proteases, particularmente a elastase de neutrófilos liberada em sítios inflamatórios. A deficiência de α_1-antitripsina leva ao desenvolvimento de enfisema pulmonar porque a falta relativa dessa proteína permite que enzimas destrutivas dos tecidos operem desordenadamente (Capítulo 12). A doença hepática resulta da retenção da α_1-antitripsina mutante no fígado.

PATOGENIA

A α_1-antitripsina é uma pequena glicoproteína plasmática (394 aminoácidos), sintetizada predominantemente por hepatócitos. O gene *AAT*, localizado no cromossomo 14, é muito polimórfico, e pelo menos 75 formas de α_1-antitripsina foram identificadas. A maioria das variedades alélicas produz concentrações normais ou levemente reduzidas de α_1-antitripsina sérica. Porém, os homozigotos para o alelo Z (genótipo *PiZZ*) possuem níveis circulantes de α_1-antitripsina que são apenas 10% do normal. Os alelos *AAT* são autossômicos codominantes e, consequentemente, os heterozigotos *PiMZ* têm níveis plasmáticos intermediários de *AAT*. O polipeptídeo PiZ contém um único aminoácido substituído que resulta em dobragem inadequada do polipeptídio nascente no retículo endoplasmático do hepatócito. Assim, como a proteína mutante não pode ser secretada pelo hepatócito, ela se acumula no retículo endoplasmático e deflagra uma resposta à proteína mal dobrada, que pode induzir a apoptose (Capítulo 1). Curiosamente, todas as pessoas com o genótipo *PiZZ* acumulam α_1-antitripsina no fígado, porém apenas 8-20% desenvolvem doença hepática clínica. As manifestações podem estar relacionadas à tendência genética pela qual os indivíduos suscetíveis são menos capazes de degradar a α_1-antitripsina acumulada no interior de hepatócitos.

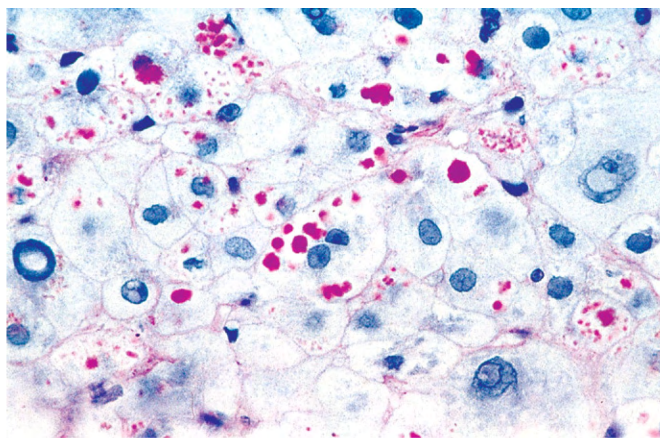


Figura 15-26 Deficiência de α_1-antitripsina. Coloração com ácido periódico-Schiff do fígado, realçando os grânulos citoplasmáticos vermelhos característicos.
(Cortesia do Dr. I. Wanless, Toronto General Hospital, Toronto, Ontário, Canadá.)

MORFOLOGIA

Os hepatócitos na deficiência de α_1-antitripsina contêm **inclusões globulares citoplasmáticas** redondas a ovais, compostas de α_1-antitripsina retida, uma glicoproteína que é fortemente positiva na coloração de ácido periódico Schiff (Fig. 15-26). Na microscopia eletrônica, eles estão no interior do retículo endoplasmático agranular e, algumas vezes, no granular. A lesão hepática associada à homozigosidade PiZZ pode variar desde **colestase** intensa com **necrose de hepatócitos** em recém-nascidos a **cirrose infantil**, com hepatite crônica a fogo lento ou cirrose que se torna aparente apenas tarde na vida.

Curso Clínico

De todos os recém-nascidos com deficiência de α_1-antitripsina, 10-20% exibem colestase. Em crianças mais velhas, adolescentes e adultos, os sintomas de apresentação podem ser relacionados a hepatite crônica, cirrose ou doença pulmonar. A doença pode permanecer silenciosa até a cirrose aparecer na meia-idade ou mais tarde na vida. O carcinoma hepatocelular se desenvolve em 2-3% dos adultos com genótipo *PiZZ*, mas nem sempre no contexto da cirrose. O tratamento e a cura da doença hepática grave são o transplante ortotópico de fígado.

RESUMO

Doenças Metabólicas Hereditárias

- A hemocromatose é caracterizada pelo acúmulo de ferro no fígado, pâncreas, coração, hipófise, articulações e outros tecidos. Ela é geralmente causada por mutações no gene *HFE*, que codifica uma proteína que influencia a captação intestinal de ferro.
- A doença de Wilson é resultado da acumulação de cobre no fígado, cérebro e olhos; é causada pela mutação no gene para transportador de íons metálicos *ATP7B*.
- A deficiência de α_1-antitripsina em indivíduos com genótipo *PiZZ* causa enfisema pulmonar (devido ao aumento da atividade da elastase) e doença hepática (causada pelo acúmulo de α_1-antitripsina mal dobrada).

DOENÇAS CIRCULATÓRIAS

Dado o enorme fluxo de sangue através do fígado, não é de surpreender que as perturbações circulatórias exerçam considerável impacto sobre ele. Esses transtornos podem ser agrupados conforme esteja prejudicado o fluxo sanguíneo para, através ou a partir do fígado (Fig. 15-27).

Fluxo Sanguíneo Prejudicado para o Fígado

Comprometimento da Artéria Hepática

Infartos do fígado são raros, graças ao duplo suprimento sanguíneo para o fígado. A interrupção da artéria hepática principal nem sempre produz necrose isquêmica do órgão, devido ao fluxo arterial retrógrado através de vasos acessórios e do suprimento venoso portal que sustenta o parênquima hepático. A única exceção é a trombose da artéria hepática em fígado transplantado, que geralmente leva à perda do órgão. Trombose ou compressão dos ramos intra-hepáticos da artéria hepática por poliarterite nodosa (Capítulo 9), embolia, neoplasia ou sepse pode resultar em infarto local do parênquima.

Obstrução e Trombose da Veia Porta

O bloqueio da veia porta extra-hepática pode ser insidioso e bem tolerado ou pode ser um evento catastrófico e potencialmente letal; a maioria dos casos cai em algum lugar nesse intervalo. Doença oclusiva da veia porta ou de seus ramos principais tipicamente produz dor abdominal e, na maioria dos casos, ascite e outras manifestações de hipertensão portal, principalmente varizes esofágicas, que são propensas a romper-se. O comprometimento agudo do fluxo sanguíneo visceral leva a congestão profunda e a infarto intestinal. A obstrução da veia porta extra-hepática pode originar-se de:



Figura 15-27 Distúrbios circulatórios hepáticos. As formas e as manifestações clínicas do fluxo sanguíneo prejudicado são comparadas.

- Sepse peritoneal (p. ex., diverticulite aguda ou apendicite levando a pileflebite na circulação esplâncnica)
- Pancreatite que dá início a trombose da veia esplênica, a qual se propaga para a veia porta
- Doenças trombogênicas e tromboses pós-cirúrgicas
- Invasão vascular por tumor primário ou secundário no fígado que progressivamente oclui o influxo portal para o fígado (extensões de carcinoma hepatocelular podem mesmo ocluir a veia porta principal)
- Síndrome de Banti, na qual a oclusão subclínica da veia porta (como por sepse umbilical neonatal ou cateterismo da veia umbilical) produz um canal vascular fibrótico parcialmente recanalizado, que se apresenta como esplenomegalia ou varizes esofágicas, anos mais tarde
- Cirrose, apesar de não ser causa de obstrução extra-hepática, reduz o fluxo de sangue nas veias porta e, assim, proporciona uma condição para a trombose da veia porta extra-hepática

A trombose intra-hepática de uma radícula da veia porta, quando aguda, não causa infarto isquêmico, mas em lugar disso resulta em área nitidamente demarcada de coloração vermelho-azulada (chamada *infarto de Zahn*). Não há necrose, e as únicas mudanças morfológicas são atrofia hepatocelular e congestão acentuada nos sinusoides distendidos. A *esclerose hepatoportal* é uma condição crônica, geralmente idiopática (talvez autoimune), branda, de esclerose progressiva do trato portal levando a influxo venoso portal prejudicado. As causas identificáveis incluem distúrbios mieloproliferativos associados com hipercoagulabilidade do sangue, peritonite ou exposição a arsenicais.

Fluxo Sanguíneo Prejudicado Através do Fígado

A mais comum causa intra-hepática de obstrução do fluxo sanguíneo é a cirrose, como descrito anteriormente. Além disso, a oclusão física dos sinusoides ocorre em um pequeno mas notável grupo de doenças. Na anemia falciforme, os sinusoides hepáticos tornam-se atulhados de eritrócitos afoiçados, levando à necrose parenquimatosa panlobular. A *coagulação intravascular disseminada* (CID) pode causar oclusão dos sinusoides. Isso, em geral, não tem consequência, exceto como parte da eclâmpsia, na qual a oclusão dos sinusoides periportais e a necrose parenquimatosa podem ocorrer. O subsequente derramamento de sangue abaixo da cápsula pode precipitar uma hemorragia intra-abdominal fatal.

Congestão Passiva e *Necrose Centrolobular*

A congestão passiva e a necrose centrolobular são manifestações hepáticas de comprometimento circulatório sistêmico consideradas em conjunto por representarem um *continuum* morfológico. A descompensação cardíaca direita leva a congestão passiva do fígado e, se persistente, pode causar necrose centrobular e fibrose perivenular nas áreas de necrose. Na maioria dos casos, a única evidência clínica da necrose centrolobular é uma pequena elevação dos níveis de aminotransferase sérica, apesar de alguns pacientes apresentarem hiperbilirrubinemia e fosfatase alcalina elevada.

MORFOLOGIA

Na descompensação cardíaca direita, o fígado está ligeiramente aumentado, tenso e cianótico, com bordos arredondados. Microscopicamente, há **congestão dos sinusoides centrolobulares**. Com o tempo, os hepatócitos centrolobulares tornam-se atróficos, resultando em cordões de células hepáticas acentuadamente atenuados. Uma complicação incomum da congestão crônica prolongada e grave é a chamada **esclerose cardíaca**. O padrão de fibrose é típico, uma vez que é predominantemente centrolobular. Raramente há o desenvolvimento de septos fibróticos em ponte e cirrose.

Insuficiência cardíaca esquerda ou choque pode levar a hipoperfusão e hipóxia hepáticas. Nesse caso, as duas áreas mais dependentes do fluxo arterial (recebendo poucos nutrientes pela veia porta) — especificamente os hepatócitos centrolobulares e os ductos biliares — sofrem necrose isquêmica. A combinação da hipoperfusão pelo lado esquerdo e congestão retrógrada direita age sinergicamente para gerar lesão definida centrolobular de hemorragia e necrose (Fig. 15-28). O fígado exibe aspecto variado, mosqueado pela necrose, e hemorragia centrolobular, alterando-se com palidez mediazonal em um aspecto chamado de **fígado em noz-moscada** pela semelhança com os cortes de uma noz-moscada.

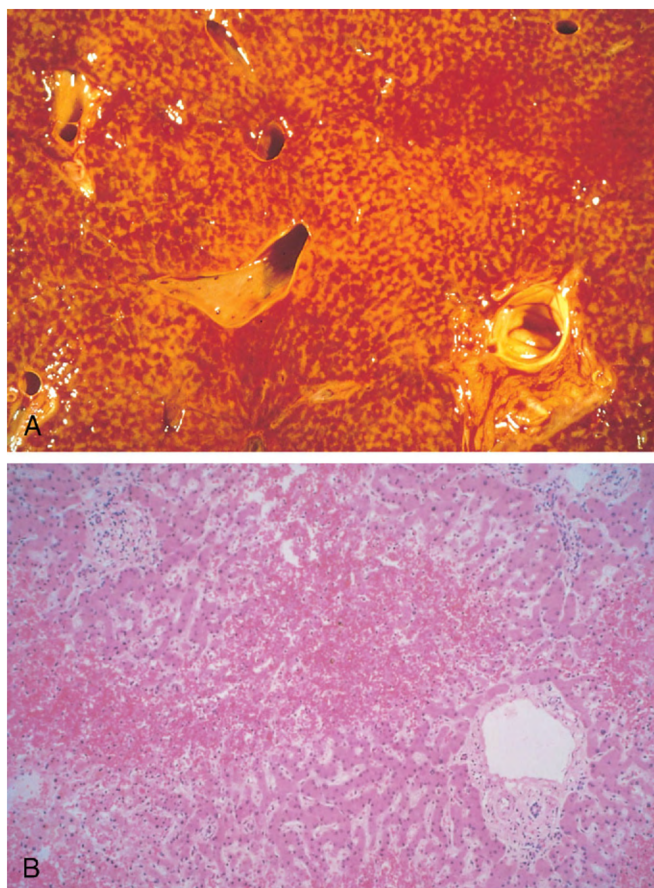


Figura 15-28 Necrose hemorrágica centrolobular (fígado em noz-moscada). **A,** O corte de fígado, no qual os principais vasos sanguíneos são visíveis, é notável por sua aparência variegada, mosqueada, vermelha, representando a hemorragia em regiões centrolobulares do parênquima. **B,** Na observação ao microscópio, a região centrolobular é invadida por células sanguíneas vermelhas e os hepatócitos não são claramente vistos. Os tratos portais e o parênquima periportal estão intactos.

Obstrução do Efluxo Venoso Hepático

Trombose da Veia Hepática (Síndrome de Budd-Chiari)

A síndrome de Budd-Chiari resulta da *trombose de uma ou mais veias hepáticas principais* e é caracterizada por hepatomegalia, ascite e dor abdominal. A trombose da veia hepática é associada a distúrbios mieloproliferativos primários (especialmente policitemia vera), gravidez, período de pós-parto, uso de contraceptivos orais, hemoglobinúria noturna paroxística e cânceres intra-abdominais, particularmente o carcinoma hepatocelular. Todas essas condições produzem tendências trombóticas ou, no caso de cânceres de fígado, fluxo sanguíneo lento. Alguns casos são causados pela obstrução mecânica do efluxo sanguíneo, como por um abscesso maciço intra-hepático ou cisto parasitário ou por obstrução da veia cava inferior ao nível das veias hepáticas por trombo ou tumor. Cerca de 10% dos casos são idiopáticos.

MORFOLOGIA

Com trombose de desenvolvimento agudo das grandes veias hepáticas ou da porção hepática da veia cava inferior, o fígado está intumescido e vermelho-púrpura e tem cápsula tensa (Fig. 15-29). Microscopicamente, o parênquima hepático afetado revela congestão centrolobular grave e necrose. A fibrose centrolobular desenvolve-se nos casos em que a trombose é de desenvolvimento mais lento. As veias principais podem conter trombos recentes totalmente oclusivos, oclusão subtotal ou, em casos crônicos, trombos aderentes organizados.

A mortalidade atribuída à síndrome de Budd-Chiari aguda e não tratada é alta. A pronta criação cirúrgica de um desvio venoso portossistêmico permite o fluxo inverso através da veia porta e melhora consideravelmente o prognóstico; a dilatação direta da obstrução caval pode ser possível durante a angiografia. A forma crônica dessa síndrome é menos grave, e mais de dois terços dos pacientes estão vivos depois de cinco anos.

Síndrome de Obstrução Sinusoidal

Descrita originalmente em jamaicanos bebedores de chá de erva contendo alcaloide de pirrolizidina, a *síndrome de obstrução sinusoidal* foi chamada formalmente de *doença venoclusiva*. A nova designação indica mais especificamente que a condição é causada pela lesão tóxica do endotélio sinusoidal. As células endoteliais danificadas juntam-se e esfacelam, levando à formação de um trombo que bloqueia o fluxo sinusoidal. O dano endotelial permite a passagem de eritrócitos para dentro do espaço de Disse e também a proliferação de células estreladas e fibrose dos ramos terminais da veia hepática (Fig. 15-30). A síndrome de obstrução sinusoidal ocorre atualmente nos primeiros 20-30 dias após os transplantes de medula óssea, afetando 20% dos receptores. Acredita-se que a lesão sinusoidal seja causada por agentes quimioterápicos, como ciclofosfamida, actinomicina D e mitramicina, e pela radiação total do corpo, usada nos regimes de pré e pós-transplante. A apresentação clínica se assemelha à síndrome de Budd-Chiari e varia de intermediária a acentuada. A síndrome de obstrução sinusoidal não resolvida após três meses de tratamento pode ser fatal.



Figura 15-29 Síndrome de Budd-Chiari. A trombose das veias hepáticas principais causou extrema congestão no fígado.

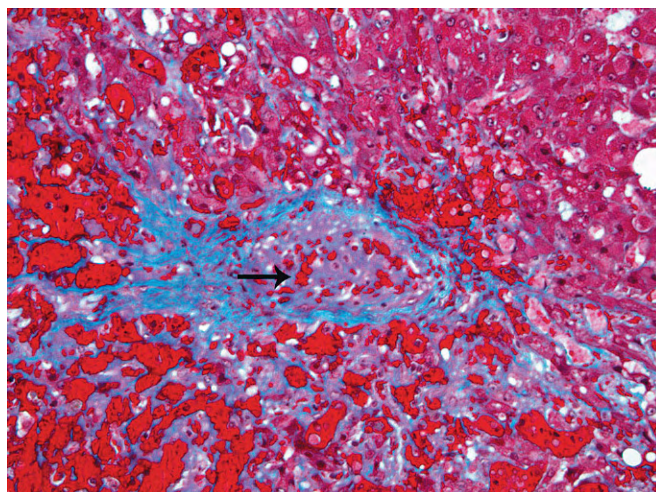


Figura 15-30 Síndrome obstrutiva sinusoidal (conhecida oficialmente como doença venoclusiva). A veia central está ocluída por células e colágeno recém-formado (*seta*). Há também fibrose nos espaços sinusoidais. O tecido fibroso está corado em *azul* pela coloração do tricromo de Masson. *(Cortesia do Dr. Matthew Yeh, University of Washington, Seattle, Washington.)*

RESUMO

Doenças Circulatórias

- As doenças circulatórias do fígado podem ser causadas por bloqueio do fluxo sanguíneo para o fígado, defeitos na circulação intra-hepática ou obstrução do efluxo sanguíneo.
- A obstrução da veia porta por trombose intra ou extra-hepática pode causar hipertensão portal, varizes esofágicas e ascite.
- A causa mais comum de bloqueio na circulação intra-hepática é a cirrose.
- A condição de obstrução do efluxo sanguíneo inclui a trombose da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari) e a síndrome da obstrução sinusoidal, chamada anteriormente de doença venoclusiva.

OUTRAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS E INFECCIOSAS

Abscessos Hepáticos

Nos países em desenvolvimento, os abscessos hepáticos são comuns; a maioria resulta de infecções parasitárias por amebas, sendo menos comuns outros organismos protozoários e helmintos. Em países desenvolvidos, os abscessos hepáticos são mais raros. No Ocidente, os abscessos bacterianos são mais comuns, representando complicação de uma infecção primária em outro órgão. Os organismos atingem o fígado através de uma das seguintes vias:

- Infecção ascendente no trato biliar (colangite ascendente)
- Semeadura vascular, tanto portal quanto arterial, predominantemente a partir do trato gastrointestinal
- Invasão direta do fígado a partir de uma fonte próxima
- Lesão penetrante

Doenças debilitantes com deficiência imune são uma condição comum — por exemplo, idade extremamente avançada, imunossupressão ou quimioterapia com insuficiência medular.

Os abscessos hepáticos (bacterianos) podem ocorrer como lesões isoladas ou múltiplas, variando em tamanho desde poucos milímetros a lesões maciças de muitos centímetros de diâmetro. Muitos patógenos podem causar abscessos hepáticos piogênicos e, com frequência, mais de um organismo está envolvido. Os agentes bacterianos mais comuns são *E. coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus* spp., pseudomonas e *Streptococcus milleri*. Cada vez mais *Candida* spp. têm sido isoladas. Devido à natureza polimicrobiana dos abscessos, a identificação dos organismos é importante. As características macroscópicas e microscópicas são aquelas de todos os outros abscessos: necrose liquefativa com grande quantidade de neutrófilos.

Os abscessos hepáticos estão associados a febre e, na maioria dos casos, dor no quadrante superior direito e hepatomegalia palpável. A icterícia pode ocorrer se houver obstrução biliar. A terapia com antibióticos associada a drenagem percutânea ou cirúrgica é frequentemente necessária. Se houver atraso no tratamento, principalmente em indivíduos com outras complicações graves coexistentes, a taxa de mortalidade associada a grandes abscessos hepáticos é de 30-90%. Com o diagnóstico precoce e a conduta adequada, mais de 90% dos pacientes podem sobreviver.

Doenças Granulomatosas

Os granulomas são comuns no fígado, estando presentes em cerca de 10% dos espécimes de biópsias. Eles podem refletir uma doença sistêmica ou ser específicos do fígado. A doença granulomatosa pode ser classificada em quatro categorias etiológicas:

- "Causa visível", na qual o agente infeccioso pode ser visualizado com colorações especiais, como fungos ou organismos com características ácidas
- "Causa conhecida", na qual os organismos não podem ser vistos, mas um diagnóstico prévio (p. ex., tuberculose, sarcoidose sistêmica, lesões destrutivas de ductos em cirrose biliar primária sabida) explica as lesões
- "Causa suspeita", na qual a aparência do granuloma ou as correlações clinicopatológicas indicam a doença de base, tal como a necrose caseosa, que sugere fortemente infecção ou eosinofilia que indica lesões induzidas por parasitas ou por droga ou toxina
- "Causa desconhecida", que contribui com 10% dos granulomas hepáticos, a maioria dos quais é um achado incidental sem importância clínica.

Devido à sua natureza infiltrativa, as doenças granulomatosas do fígado contribuem para a colestase intra-hepática com elevação da fosfatase alcalina e γ-glutamil-transpeptidase.

TUMORES E NÓDULOS HEPÁTICOS

O fígado e os pulmões compartilham da característica de serem os órgãos viscerais mais envolvidos em metástases. De fato, *os tumores hepáticos mais comuns são carcinomas metastáticos*, com colón, pulmão e mama encabeçando a lista de sítios primários. *As neoplasias hepáticas primárias são quase todos carcinomas hepatocelulares*, com variação drástica em sua incidência em todo o mundo, como discutido a seguir. Os outros dois tipos de cânceres hepáticos primários, o hepatoblastoma (um tumor hepatocelular da infância) e o angiossarcoma (um tumor de vasos sanguíneos associado à exposição ao cloreto de vinil e ao arsênico) são muito raros para merecer uma discussão aqui.

As massas hepáticas podem chamar a atenção por uma variedade de razões. Elas podem gerar enchimento e desconforto epigástricos ou ser detectadas por exame físico de rotina. Podem ser incidentalmente detectadas por estudos radiográficos com outras indicações.

Tumores Benignos

As lesões benignas mais comuns no fígado são os hemangiomas cavernosos, que são idênticos àqueles que ocorrem em outras partes do corpo (Capítulo 9). Essas massas bem circunscritas consistem em canais vasculares delineados por células endoteliais e um estroma interveniente. Eles aparecem como nódulos macios, bem delimitados, vermelho-azulados, geralmente menores que 2 cm em diâmetro, com frequência diretamente abaixo da cápsula. Sua principal importância clínica é não confundi-los com tumores metastáticos; a sua perfuração em um procedimento de biópsia percutânea cega pode causar sangramento intra-abdominal grave.

Os *complexos de Von Meyenburg* são outros achados benignos bem comuns no fígado. Acredita-se que eles sejam hamartomas congênitos de ductos biliares, estando normalmente isolados ou presentes em pequeno número. Eles são compostos por ductos semelhantes aos biliares separados por um estroma moderado, densamente colageneizado. Essas lesões não têm potencial maligno, mas quando são múltiplas podem indicar a presença de doença fibropolicística do fígado, que pode ocorrer em associação com certas formas de doença policística dos rins (Capítulo 13).

Hiperplasia Nodular Focal

A *hiperplasia nodular focal* é encontrada com mais frequência em fígados normais. É uma lesão localizada, bem delimitada, mas mal encapsulada, consistindo em nódulos de hepatócitos hiperplásicos com cicatriz central fibrosa e estrelada. Não é um neoplasma verdadeiro, mas representa a resposta a um fluxo vascular anormal através de uma anomalia vascular congênita ou adquirida que origina áreas alternadas de parênquima em regeneração e atrofia. A hiperplasia nodular focal pode variar

de 1 cm a muitos centímetros de diâmetro. Ela geralmente é um achado incidental, mais comum em mulheres em idade reprodutiva, nas quais pode crescer em resposta aos estrógenos, inclusive os de pílula anticoncepcional. Essas lesões não apresentam risco de malignidade, mas podem causar sintomas por pressionar a cápsula hepática.

Adenoma de Células Hepáticas

Os adenomas de células hepáticas são neoplasmas hepatocelulares benignos que geralmente ocorrem em mulheres em idade fértil que usaram pílulas anticoncepcionais orais e que regridem com a descontinuação de seu uso. Geralmente são tumores bem delimitados, mas não encapsulados, amarelo-bronze pálidos ou de coloração biliar, e atingem até 30 cm em diâmetro (Fig. 15-31). Ao exame microscópico, os adenomas de células hepáticas são compostos de lâminas e cordões de células que podem assemelhar-se aos hepatócitos normais ou ter alguma variação no tamanho celular e nuclear. Os tratos portais estão ausentes; em seu lugar, proeminentes vasos arteriais e veias drenantes estão distribuídos através da substância do tumor. Os adenomas de células hepáticas são importantes por três razões: (1) quando se apresentam como massa intra-hepática podem ser confundidos com o mais ameaçador carcinoma hepatocelular; (2) adenomas subcapsulares têm tendência a romper-se, particularmente durante a gravidez (sob estimulação estrogênica), causando hemorragia intraperitoneal grave e (3) apesar de raramente sofrerem transformação maligna, os adenomas que portam mutações na β-catenina podem se desenvolver em um carcinoma hepatocelular.

Os estudos moleculares agora classificam esses tumores em três tipos distintos:

- 35-40% dos adenomas têm inativação bialélica através de mutações somáticas (90%) ou germinativas (10%) do gene *HNF1A* (codifica um fator de transcrição de hepatócitos) ou do gene *CYP1B1* (codifica o citocromo P-450). Esses adenomas são mais comuns em mulheres, algumas vezes associados ao uso de pílulas anticoncepcionais orais, e são frequentemente amarelos devido a esteatose acentuada. Eles carregam pouco risco de transformação maligna.
- 10-15% dos adenomas têm mutações ativadoras na β-catenina. Esses apresentam risco elevado de transformação maligna, são mais comuns em homens e podem estar relacionados ao uso de esteroides anabolizantes e, possivelmente, a doença gordurosa não alcoólica.
- Mais de 50% dos adenomas são inflamatórios, sendo associados com o aumento da expressão de proteínas reativas de fase aguda, como a proteína C reativa e a amiloide sérica A no tumor, e algumas vezes no soro. Cerca de 10% desses tumores também apresentam mutações ativadoras na β-catenina e podem evoluir com transformação maligna. Esse tipo de adenoma é mais comum em mulheres e é frequentemente associado com obesidade e doença hepática gordurosa. Morfologicamente, esse subgrupo é idêntico aos adenomas, e a distinção deve ser feita pela demonstração de um fenótipo inflamatório (tal como a expressão no soro da proteína amiloide A, SAA).

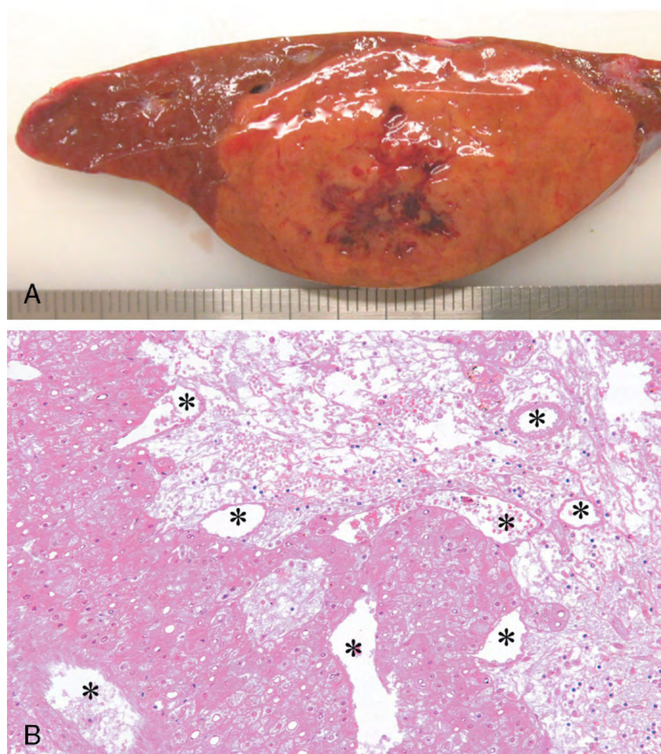


Figura 15-31 Adenoma hepático. **A,** Espécime de ressecção cirúrgica apresentando uma massa distinta abaixo da cápsula hepática com necrose hemorrágica (*áreas vermelho-escuras*). **B,** Fotomicrografia mostrando o adenoma, com cordões de hepatócitos com aparência normal, ausência de tratos portais e neovascularização proeminente (*asteriscos*). Há uma grande área de infarto.

(A, Cortesia da Dra. Paulette Bioulac-Sage, Universidade de Bordeaux, Bordeaux, França.)

Lesões Precursoras de Carcinoma Hepatocelular

Apesar de os adenomas de células hepáticas poderem algumas vezes ser pré-malignos, eles representam uma via rara para a transformação maligna. Os precursores mais comuns são alterações celulares e lesões nodulares encontradas no contexto de doença hepática crônica, particularmente hepatite viral crônica, doença hepática alcoólica e doenças metabólicas, como a deficiência de α_1-antitripsina e a hemocromatose hereditária. Normalmente, eles estão em estágio avançado da doença, em particular quando a cirrose já está bem estabelecida. Porém, apesar de frequentemente se dizer que a cirrose é pré-maligna *per se*, isso é impreciso: os processos que levam à cirrose e à transformação maligna geralmente levam anos ou décadas para se desenvolver e correm paralelamente um ao outro e não em sequência.

Displasia Celular

São conhecidas duas formas de displasia hepatocelular, e ambas são mais comuns no contexto de hepatite viral crônica. A *alteração de grandes células* consiste em hepatócitos dispersos, geralmente na região periportal ou perisseptal, que são maiores do que os hepatócitos normais e possuem núcleos pleomórficos e, com frequência, múltiplos (Fig. 15-32, A). Apesar de morfologicamente atípicas, não se acredita que essas células estejam em via de transformação maligna, mas sejam marcadores de alterações moleculares da raiz da lesão crônica que predispõe outros hepatócitos morfologicamente normais a evoluir para transformação maligna. A *alteração de pequenas células* é caracterizada por hepatócitos menores do que os hepatócitos normais com núcleos de tamanho normal, frequentemente hipercromáticos, ovais ou angulados. A alteração de pequenas células pode aparecer em qualquer lóbulo hepático, frequentemente com a formação de conjuntos vagamente nodulares.

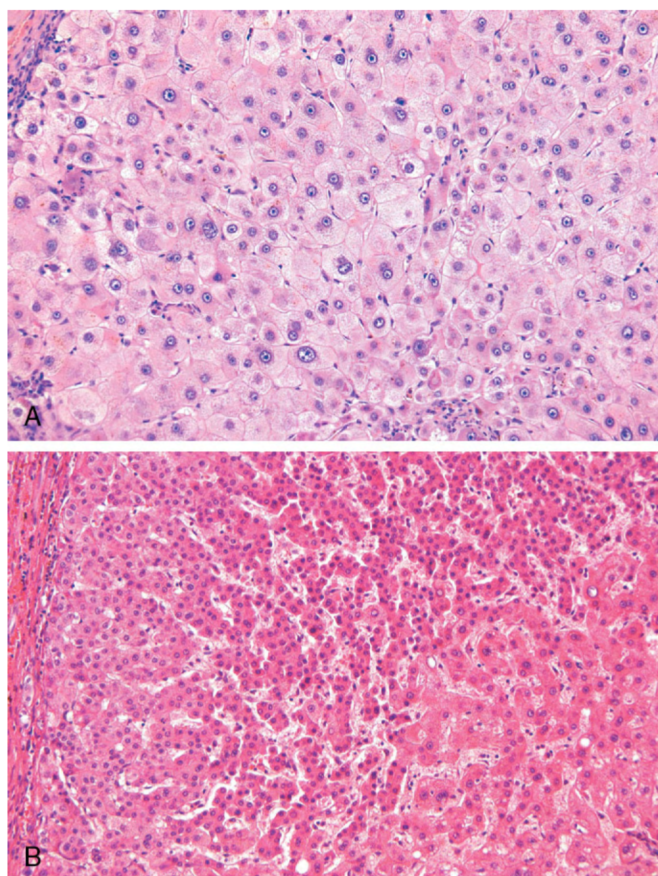


Figura 15-32 **A,** Alteração de grande célula. Hepatócitos muito grandes com núcleos muito grandes e frequentemente atípicos são dispersos entre os hepatócitos de tamanho normal com núcleos redondos e típicos. **B,** Alteração de pequena célula. Os hepatócitos de aparência normal estão no *canto direito inferior*. A alteração de pequena célula é indicada por hepatócitos menores do que o normal e alta relação núcleo:citoplasma.
(A e B, Cortesia do Dr. Young Nyun Park, Yonsei Medical College, Seoul, Coreia do Sul.)

Essa forma de displasia é considerada diretamente pré-maligna (Fig. 15-32, B).

Nódulos Displásicos

Os nódulos displásicos provavelmente representam a principal via para o carcinoma hepatocelular em doença hepática crônica. Em fígados cirróticos, os nódulos displásicos são distinguíveis por seu tamanho maior: a maioria dos nódulos cirróticos varia de 0,3-0,8 cm, mas nódulos displásicos frequentemente têm 1-2 cm de espessura (Fig. 15-33, A). Estes são crescimentos neoplásicos que englobam muitos lóbulos hepáticos adjacentes, sem deslocar todos os tratos portais. Essas lesões são de alto risco de transformação maligna e de fato, algumas vezes, contêm subnódulos claramente malignos (Fig. 15-33, B).

Carcinomas Hepatocelulares

Epidemiologia

Em uma base global, o carcinoma hepatocelular, CHC, conhecido erroneamente como hepatoma, constitui aproximadamente 5,4% dos cânceres, mas sua incidência varia nas diferentes partes do mundo. Mais de 85% dos casos ocorrem em países com altas taxas de infecção crônica por HBV. As maiores incidências de CHC são encontradas em países da Ásia (sudeste da China, Coreia e Taiwan) e em países da África subsaariana, nos quais o HBV tem transmissão vertical e, como já discutido anteriormente, o estado de portador começa na infância. Além disso, muitas populações são expostas à aflatoxina, que, quando combinada com a infecção por HBV, aumenta drasticamente o risco de carcinoma hepatocelular em comparação com populações não infectadas e não expostas; dependendo do estudo, o aumento de risco estimado para CHC varia de 23-216 vezes. O pico de incidência do carcinoma hepatocelular nessas áreas é entre 30-40 anos de idade e, em quase 50% dos casos, o tumor aparece na ausência de cirrose. Nos países do Ocidente, a incidência de carcinoma hepatocelular aumenta rapidamente devido à epidemia de hepatite C. Ela triplicou nos Estados Unidos nas

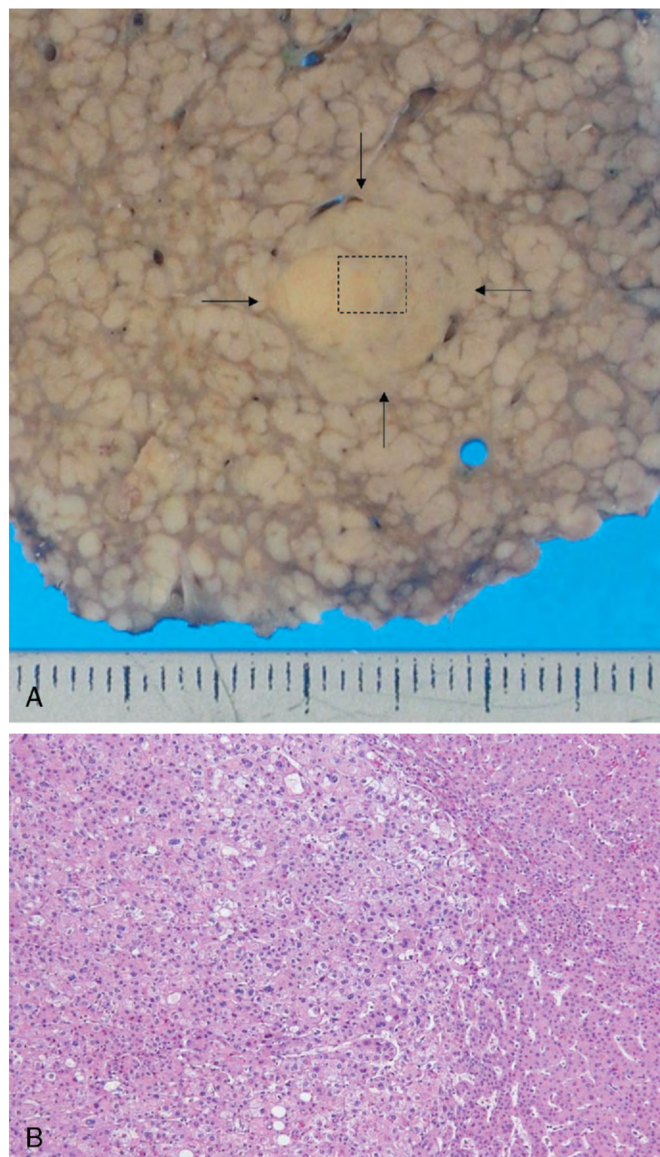


Figura 15-33 **A,** Cirrose decorrente de hepatite C com grande nódulo identificável (*setas*). O crescimento intranodular desse nódulo displásico sugere lesão de alto grau. **B,** Visão histológica da região delimitada pelo quadrado pontilhado em **A** mostra um carcinoma hepatocelular bem diferenciado (CHC) (*lado direito*) e um subnódulo de CHC moderadamente diferenciado no seu interior (*centro, esquerda*).
(A e B, Cortesia do Dr. Masamichi Kojiro, Kurume University, Kurume, Japão.)

últimas décadas, mas continua a ser 8-30 vezes menor que a incidência em alguns países da Ásia. Nas populações do Ocidente, o carcinoma hepatocelular raramente se manifesta antes dos 60 anos de idade e, em quase 90% dos casos, os tumores se desenvolvem no contexto de cirrose. Há preponderância evidentemente masculina em todo o mundo, cerca de 3:1 em áreas de baixa prevalência, podendo chegar a 8:1 em áreas de alta prevalência.

PATOGENIA

Muitos fatores gerais relevantes para a patogenia do CHC são discutidos no Capítulo 5. Somente poucos pontos merecem ênfase neste momento.

- Três associações etiológicas importantes foram estabelecidas: infecção por HBV ou HCV, cirrose alcoólica e exposição a aflatoxinas. Nos Estados Unidos, a DHGNA é crescente e tem se tornado um fator de risco importante para o câncer hepatocelular. Outras condições associadas incluem hemocromatose, deficiência de α_1-antitripsina e tirosinemia.
- Muitos fatores, incluindo idade, sexo, substâncias químicas, vírus, hormônios, álcool e nutrição, interagem no desenvolvimento do CHC. Por exemplo, a doença mais provável de desenvolver CHC é a tirosinemia hereditária, uma condição rara, na qual quase 40% dos pacientes desenvolvem esse tumor.
- Em muitas partes do mundo, inclusive no Japão e na Europa Central, a infecção crônica por HCV é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma hepático.
- Em certas regiões do mundo, como China e sudeste da África, especialmente Moçambique, onde o HBV é endêmico, alta exposição a aflatoxinas da dieta, derivadas do fungo *Aspergillus flavus*, é comum. Esses carcinogênicos são encontrados em grãos "mofados" e amendoim. A aflatoxina pode ligar-se covalentemente ao DNA celular, resultando em mutações genéticas como o *TP53*.

Apesar do conhecimento detalhado sobre os agentes etiológicos do CHC, a patogenia do tumor permanece incerta. **Na maioria dos casos, ele se desenvolve a partir de nódulos displásicos de alto grau com pequenas células em fígados cirróticos**. Esses nódulos podem ser monoclonais e conter aberrações cromossômicas similares àquelas vistas no CHC. A célula de origem do CHC é um tópico de grande discussão. Acredita-se que **os tumores se originam tanto de hepatócitos quanto de células progenitoras (chamadas de células ductulares ou ovais).** A distinção entre nódulos displásicos de alto grau e um CHC inicial é difícil mesmo em biópsias porque não há marcadores moleculares específicos para esses estágios. Um critério importante é a vascularização do nódulo, que é quase sempre uma indicação clara de malignidade.

Uma característica quase universal do carcinoma hepatocelular é a presença de anomalias cromossômicas estruturais e numéricas, um indicativo de instabilidade genômica. A origem precisa da instabilidade genômica nesse tumor não é conhecida, mas vários fatores parecem ser importantes:

- Inflamação e regeneração, vistos em todas as formas de hepatite crônica, são tidos como os principais contribuintes para as mutações adquiridas no DNA genômico.
- Mutações adquiridas em oncogenes específicos (como β-catenina) e supressores de tumor (*TP53*) contribuem para descontrolar o crescimento e, assim, aumentar a instabilidade genômica.
- Os defeitos adquiridos no reparo do DNA, particularmente aqueles adquiridos no sistema de reparo de quebras da dupla fita, também perpetuam danos no DNA e podem causar defeitos cromossômicos.

Nem o HBC nem o HCV contêm oncogenes. Já foi mencionado que o gene *HBV-X* tem algum potencial oncogênico (Capítulo 5). A capacidade tumorigênica desses vírus provavelmente se relaciona primariamente à sua capacidade de causar inflamação crônica e à proliferação celular aumentada.

MORFOLOGIA

O CHC pode aparecer macroscopicamente como (1) massa **solitária**; (2) **tumor multifocal**, constituído de nódulos de tamanhos variados ou (3) câncer **difusamente infiltrante**, permeando amplamente e às vezes comprometendo o fígado inteiro, fundido imperceptivelmente para dentro de um fundo de fígado cirrótico. Particularmente nos dois últimos tipos, pode ser difícil distinguir radiologicamente os nódulos cirróticos regenerativos dos neoplasmas de tamanho semelhante. As massas isoladas de tumor são geralmente amareladas, pontilhadas algumas vezes por coloração de bile e áreas de hemorragia ou necrose. **O CHC tem forte propensão a invadir canais vasculares.** As metástases intra-hepáticas extensas são características e, ocasionalmente, longas massas semelhantes a serpentes de tumor invadem a veia porta (com oclusão da circulação portal) ou a veia cava inferior, estendendo-se até o lado direito do coração.

Microscopicamente, os CHC variam de bem diferenciados, que reproduzem hepatócitos organizados em padrões de cordões, trabéculas ou glandulares (Fig. 15-34), a lesões indiferenciadas, frequentemente compostas de células gigantes multinucleadas altamente anaplásicas. **Nos tumores diferenciados e moderadamente bem diferenciados, pode-se identificar glóbulos de bile no interior do citoplasma das células e nos pseudocanalículos** entre as células.

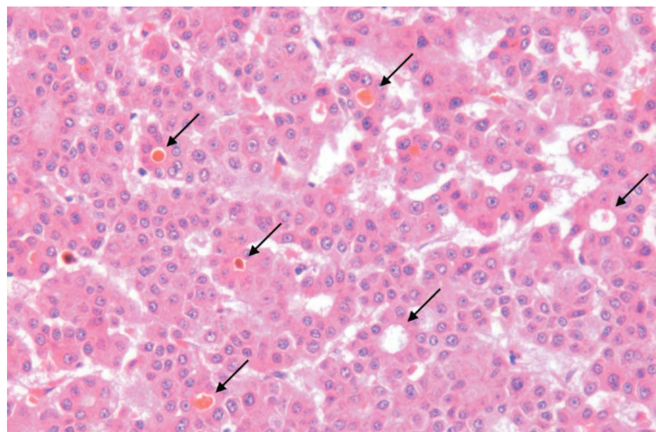


Figura 15-34 Carcinoma hepatocelular bem diferenciado apresentando distorções de estruturas normais: lâminas de hepatócitos são marcadamente alargadas e estruturas "pseudoacinares" frequentes (*setas*) — canalículos biliares anormais — geralmente contêm bile.

Podem ser encontradas inclusões hialinas acidófilas no interior do citoplasma, semelhantes a corpos de Mallory. Na maioria dos carcinomas hepatocelulares, é visto pouco estroma, o que explica a sua consistência macia.

Uma variedade clinicopatológica do CHC é o **carcinoma fibrolamelar**. Ele ocorre em adultos jovens (20-40 anos de idade) com igual prevalência entre homens e mulheres, e não tem associação com cirrose ou outro fator de risco. Geralmente ocorre como tumor único, com bandas fibrosas em seu interior, semelhante na sua superfície à hiperplasia nodular focal. A variedade fibrolamelar tem prognóstico melhor do que as outras variedades, mais comuns.

Características Clínicas

Apesar de o CHC poder se manifestar com hepatomegalia silenciosa, ele é mais frequentemente encontrado em pessoas com cirrose sintomática. Nesses indivíduos, **o rápido aumento no tamanho do fígado, súbita piora da ascite ou aparência de ascite hemorrágica, febre e dor chamam a atenção para o desenvolvimento de um tumor.** Não há bons testes sorológicos de triagem para o carcinoma hepatocelular. O marcador mais comumente utilizado é o nível de alfa-fetoproteína sérica, mas ele só é elevado em tumores avançados e apenas em 50% dos pacientes. Além disso, resultados falsos positivos são obtidos em tumores do saco vitelino e em muitas condições não neoplásicas, incluindo cirrose, hepatite crônica, gravidez normal e necrose hepática maciça. Dessa forma, esse teste não é nem específico nem sensível. *A triagem radiológica de pacientes com cirrose em um intervalo de seis meses procurando por nódulos displásicos ou carcinomas hepatocelulares iniciais pequenos é a prática clínica atual.*

O prognóstico de CHC avançado é sombrio. A ressecção cirúrgica ou ablação pode ser curativa para uma única lesão pequena (mais frequente no caso da variedade fibrolamelar), mas não previne o reaparecimento de novos CHC em fígado cronicamente doente. Porém, o transplante pode ser curativo. Sem ressecção, o tempo médio de sobrevida é de sete meses. Testes clínicos recentes têm mostrado que o tratamento com sorafenibe, um inibidor de tirosina cinase de amplo espectro, proporciona algum benefício àqueles com doença avançada. Em alguns países, como Taiwan, os programas de imunização contra o HBV têm diminuído substancialmente a incidência de CHC, demonstrando que medidas preventivas podem aliviar o terrível preço dessa doença em regiões endêmicas.

RESUMO

Tumores do Fígado

- Os tumores malignos mais comuns do fígado são os carcinomas metastáticos, com mais frequência originados de colón, pulmão e mama.
- A principal doença maligna primária é o carcinoma hepatocelular. Ele é comum em regiões da Ásia e da África, e sua incidência é crescente nos Estados Unidos.
- Os principais agentes etiológicos do carcinoma hepatocelular são as hepatites B e C, cirrose alcoólica, hemocromatose e, mais raramente, a tirosinemia e a deficiência de α_1-antitripsina.
- Nas populações ocidentais, cerca de 90% dos carcinomas hepatocelulares se desenvolvem em fígados cirróticos; na Ásia, cerca de 50% dos casos se desenvolvem em fígados não cirróticos.
- A inflamação crônica e a regeneração associada a hepatite viral podem ser fatores que predispõem ao desenvolvimento de carcinomas.
- Os carcinomas hepatocelulares podem ser localizados ou multifocais, tender a invadir vasos sanguíneos e recapitular a arquitetura hepática normal em graus variados.

DOENÇAS DA VESÍCULA BILIAR E DO TRATO BILIAR EXTRA-HEPÁTICO

As doenças da vesícula biliar e do trato biliar afetam uma parte importante da população do mundo. Mais de 95% das doenças da vesícula biliar e do trato biliar são atribuíveis à *colelitíase* (*cálculos biliares*). Nos Estados Unidos, cerca de 2% do orçamento nacional de assistência à saúde é gasto com a colelitíase e suas complicações. Nesta seção, as doenças da vesícula biliar (colelitíase e colecistite) são discutidas primeiro, seguidas pelas considerações sobre algumas doenças do trato biliar extra-hepático. Deve-se ter em mente que as lesões do trato biliar extra-hepático podem se estender aos ductos biliares intra-hepáticos e que os tumores do trato biliar (colangiocarcinomas) podem ter localizações intra ou extra-hepáticas.

DOENÇAS DA VESÍCULA BILIAR

Colelitíase (Cálculos Biliares)

Os cálculos biliares afligem 10-20% da população adulta nos países desenvolvidos, 20-40% nos países da América Latina e somente 3-4% nos países asiáticos. Nos Estados Unidos, cerca de um milhão de novos casos de cálculos biliares são diagnosticados anualmente, e dois terços das pessoas afetadas se submetem a cirurgia, com a retirada de 25-50 toneladas de cálculos! Existem dois tipos de cálculos: *cálculos de colesterol*, contendo monoidrato de colesterol cristalino (80% dos cálculos do Ocidente), e *cálculos de pigmento,* contendo sais de cálcio de bilirrubina.

PATOGENIA

A formação da bile é a única via importante para eliminação do excesso de colesterol do corpo, tanto como colesterol livre quanto como sais biliares. O colesterol torna-se solúvel em água pela agregação aos sais biliares e às lecitinas. Quando as concentrações de colesterol excedem a capacidade de solubilização da bile (supersaturação), o colesterol não pode mais ficar disperso e é nucleado em cristais sólidos de monoidrato de colesterol. A formação de cálculos de colesterol é acentuada pela **hipomotilidade da vesícula biliar** (estase), que promove a nucleação e a **hipersecreção de muco**, que consequentemente aprisionam os cristais, permitindo sua agregação em cálculos.

A formação de cálculos de pigmentos acontece mais frequentemente na presença de bilirrubina não conjugada na

Tabela 15-8 Fatores de Risco para Cálculos Biliares

Cálculos de Colesterol
Demografia: nordeste da Europa, Américas do Norte e do Sul, Estados Unidos (nativos americanos e mexicanos)
Idade avançada
Hormônios sexuais femininos
Gênero feminino
Anticoncepcionais orais
Gravidez
Obesidade e resistência à insulina
Rápida perda de peso
Estase da vesícula biliar
Doenças congênitas do metabolismo de sais biliares
Síndromes de dislipidemia
Cálculos de Pigmento
Demografia: Ásia mais do que Ocidente, rural mais do que urbano
Hemólise crônica (p. ex., anemia falciforme, esferocitose hereditária)
Infecção biliar
Doenças gastrointestinais: doenças do íleo (p. ex., doença de Crohn), ressecção ou desvio ileal, fibrose cística com insuficiência pancreática

árvore biliar, como ocorre nas anemias hemolíticas e infecções biliares. Os precipitados são primeiramente sais de cálcio de bilirrubina insolúveis.

Os principais fatores de risco para os cálculos biliares estão listados na Tabela 15-8. Mais de 80% dos indivíduos com cálculos biliares, entretanto, não apresentam fator de risco identificável além da idade e gênero. Alguns comentários sobre esses fatores de risco são:

- **Idade e gênero.** A prevalência de cálculos biliares aumenta durante toda a vida. Nos Estados Unidos, menos de 5-6% da população abaixo dos 40 anos têm cálculos, em contraste com 25-30% das pessoas acima dos 80 anos. A prevalência em mulheres de todas as idades é duas vezes maior do que em homens.
- **Etnia e geografia.** Os cálculos biliares de colesterol têm prevalência aproximada de 50-75% em certos grupos de nativos americanos — hopi, navajo e pima —, enquanto os cálculos de pigmento são raros; a prevalência parece estar relacionada a hipersecreção biliar do colesterol.
- **Hereditariedade.** Além da etnia, a história familiar isoladamente confere risco aumentado, do mesmo modo que uma variedade de erros inatos do metabolismo, como aqueles associados a síntese e secreção prejudicadas de sais biliares.
- **Ambientais.** A influência estrogênica, incluindo anticoncepcionais orais e gravidez, aumenta a captação e a síntese de colesterol, levando à secreção biliar excessiva de colesterol. Obesidade, rápida perda de peso e tratamento com o agente hipocolesterolêmico clofibrato também estão fortemente associados com a secreção aumentada de colesterol.
- **Transtornos adquiridos.** Qualquer condição em que a mobilidade da vesícula biliar é reduzida predispõe a cálculos, como gravidez, rápida perda de peso e lesão da medula espinhal. Na maioria dos casos, porém, a hipomotilidade da vesícula biliar ocorre sem causa evidente.

MORFOLOGIA

Os **cálculos de colesterol** se originam exclusivamente na vesícula biliar e consistem em 50-100% de colesterol. Os **cálculos de colesterol puro** são amarelo-claros, com proporções crescentes de carbonato de cálcio, fosfatos e bilirrubina contribuindo para a alteração da cor de branco-acinzentados a negros (Fig. 15-35). Eles têm forma ovoide e são firmes; podem ocorrer isoladamente, mas com mais frequência múltiplos cálculos estão presentes, com superfícies facetadas devido à aposição apertada. **A maioria dos cálculos de colesterol é radiotransparente; suficiente carbonato de cálcio é encontrado, no máximo, em 20% dos cálculos para torná-los radiopacos.**

Os **cálculos de pigmento** podem se originar em qualquer local da árvore biliar e são classificados como cálculos negros e castanhos. Em geral, os cálculos negros são encontrados em bile vesicular estéril, enquanto os cálculos castanhos são encontrados em ductos intra ou extra-hepáticos infectados. Os cálculos contêm sais de cálcio de bilirrubina não conjugada e, em quantidades menores, outros sais de cálcio, glicoproteína de mucina e colesterol. Os cálculos negros são geralmente de tamanho menor, frágeis ao toque e numerosos (Fig. 15-36). Os cálculos castanhos tendem a ser únicos ou em pequeno



Figura 15-35 Cálculos de colesterol. A manipulação mecânica durante colecistectomia laparoscópica causou fragmentação de vários cálculos de colesterol, revelando interiores que são pigmentados em virtude dos pigmentos biliares apreendidos. A mucosa da vesícula biliar é avermelhada e irregular como resultado de colecistites aguda e crônica coexistentes.



Figura 15-36 Cálculos de pigmento. Diversos cálculos biliares negros facetados estão presentes nessa vesícula sem alterações significativas sob os demais aspectos, removida de uma paciente com prótese valvular mitral mecânica, levando a hemodiálise intravascular crônica.

número, ter consistência mole, semelhante a sabão, que resulta da presença de sais de ácidos graxos retidos pela ação das fosfolipases bacterianas nas lecitinas biliares. Em virtude dos carbonatos e fosfatos de cálcio, aproximadamente **50-75% dos cálculos negros são radiopacos**. Os cálculos castanhos que contêm sabões de cálcio são radiotransparentes.

Características Clínicas

Cerca de 70-80% dos indivíduos com cálculos biliares permanecem assintomáticos durante toda a vida, com o risco de o desenvolvimento de sintomas diminuir ao longo do tempo. Em uma minoria, os sintomas são notáveis. Frequentemente há dor, geralmente excruciante, tipicamente localizada no quadrante superior direito ou na região epigástrica, e pode ser constante ou, menos comumente, espasmódica. Tal dor "biliar" é causada pela obstrução da vesícula biliar ou árvore biliar, ou pela inflamação da vesícula biliar em si. As complicações mais graves incluem empiema, perfuração, fístulas, inflamação da árvore biliar e colestase obstrutiva ou pancreatite. Quanto maior o cálculo, menor a probabilidade de ele entrar nos ductos císticos ou colédoco para produzir obstrução; os cálculos muito pequenos, ou "areia", é que são mais perigosos. Ocasionalmente, um cálculo grande pode erodir diretamente para dentro de uma alça adjacente de intestino delgado, gerando obstrução intestinal (*íleo de cálculo biliar*).

Colecistite

A inflamação da vesícula biliar pode ser aguda, crônica ou aguda superposta à crônica, e quase sempre ocorre em associação com cálculos. Nos Estados Unidos, a colecistite é uma das indicações mais comuns para cirurgia abdominal. Sua distribuição epidemiológica ocorre estreitamente paralela à dos cálculos biliares.

MORFOLOGIA

Na **colecistite aguda**, a vesícula em geral está aumentada e tensa, e pode assumir uma alteração de cor vermelho-vivo ou manchada, violácea a verde-negro, conferida por hemorragias subserosas. A serosa é frequentemente coberta por fibrina e, nos casos graves, por um exsudato fibrinopurulento. Em 90% dos casos, os cálculos estão presentes, frequentemente obstruindo o colo da vesícula biliar ou o ducto cístico. A luz da vesícula biliar está cheia de bile enevoada ou turva que pode conter fibrina, sangue e pus franco. Quando o exsudato contido é virtualmente pus puro, a condição é chamada de **empiema da vesícula**. Nos casos brandos, a parede da vesícula está espessada, edematosa e hiperêmica. Nos casos mais graves, ela é transformada em um órgão necrótico verde-negro, condição chamada de **colecistite gangrenosa**. Microscopicamente, as reações inflamatórias não são distintivas e consistem nos padrões usuais de inflamação aguda (p. ex., edema, infiltração leucocitária, congestão vascular, formação de abscesso franco ou necrose gangrenosa).

As alterações morfológicas na **colecistite crônica** são extremamente variáveis e, às vezes, mínimas. A mera presença de cálculos no interior da vesícula, mesmo na ausência de inflamação aguda, frequentemente é tida como justificativa suficiente para o diagnóstico. A vesícula pode estar contraída, de tamanho normal ou aumentada. As ulcerações não são frequentes; a submucosa e a subserosa frequentemente estão espessadas pela fibrose. Na ausência de colecistite aguda superposta à crônica, os linfócitos murais são os únicos sinais visíveis de inflamação.

Colecistite Calculosa Aguda

A inflamação aguda da vesícula biliar que contém cálculos é chamada de *colecistite calculosa aguda* e é precipitada pela obstrução do colo da vesícula biliar ou ducto cístico. *É a complicação principal e a razão mais comum para a colecistectomia de emergência.* As manifestações da obstrução podem aparecer subitamente e constituir uma cirurgia de emergência. Em alguns casos, os sintomas podem ser brandos e se resolver sem intervenção médica.

A colecistite calculosa aguda é inicialmente o resultado de irritação química e inflamação da parede vesicular no contexto da obstrução da saída da bile. A ação de fosfolipases, derivadas da mucosa, hidrolisa a lecitina biliar para lisolecitina, que é tóxica para a mucosa. A camada mucosa de glicoproteína normalmente protetora é rompida, expondo o epitélio da mucosa à ação detergente direta dos ácidos biliares. As prostaglandinas liberadas na parede da vesícula distendida contribuem para a inflamação na mucosa e mural. A distensão e o aumento da pressão intraluminal também podem comprometer o fluxo de sangue para a mucosa. Esses eventos ocorrem na ausência de infecção bacteriana; somente depois uma infecção bacteriana pode ocorrer.

Colecistite Acalculosa Aguda

Cerca de 5-12% das vesículas removidas por colecistite aguda não contêm cálculos. A maioria dos casos ocorre em paciente gravemente doente. Algumas das causas mais comuns que predispõem à retirada são:

- Cirurgia principal não biliar
- Trauma grave (p. ex., por acidente automobilístico)
- Queimaduras graves
- Sepse

Outros fatores que podem contribuir incluem desidratação, estase da vesícula biliar, comprometimento vascular e, em último caso, infecção bacteriana.

Colecistite Crônica

A colecistite crônica pode ser uma sequela de ataques repetidos de colecistite aguda, mas em muitas oportunidades ela se desenvolve na ausência aparente de ataques antecedentes. Como a colecistite aguda, é quase sempre associada à presença de cálculos. Porém, não está claro que os cálculos desempenhem um papel direto na iniciação da inflamação ou no desenvolvimento da dor porque a colecistite acalculosa crônica causa sintomas e histologia semelhantes à da forma calculosa. Sem dúvida, a supersaturação da bile predispõe a ambas as inflamações crônicas e, na maioria dos casos, à formação de cálculos. Microrganismos, usualmente *E. coli* e enterococos, podem ser cultivados da bile em cerca de um terço dos casos. Diversamente da colecistite calculosa aguda, a obstrução da saída da vesícula não é um requisito na colecistite crônica. A maioria das vesículas removidas em cirurgia eletiva para cálculos biliares exibe características de colecistite crônica, tornando plausível o pensamento de que os sintomas biliares muitas vezes emergem após a coexistência, durante longo prazo, de cálculos biliares e inflamação de baixo grau.

Características Clínicas

A colecistite acalculosa aguda apresenta-se com dor biliar que dura pelo menos seis horas. A dor é intensa, usualmente constante, localizada na região superior do abdome e, frequentemente, irradia para o ombro direito. Outros sintomas clássicos são febre, náusea, leucocitose e prostração; a presença de hiperbilirrubinemia sugere obstrução do ducto biliar comum. A região subcostal direita é acentuadamente sensível e rígida como resultado

de espasmo dos músculos abdominais; ocasionalmente, uma vesícula sensível, distendida, pode ser palpável. O ataque geralmente regride espontaneamente em cerca de 1-10 dias; porém, a recorrência é comum. Aproximadamente 25% dos pacientes sintomáticos estão suficientemente doentes para necessitar de intervenção cirúrgica.

Os sintomas que se originam da *colecistite acalculosa aguda* geralmente são obscurecidos pelas condições clínicas subjacentes graves dos pacientes. O diagnóstico, portanto, repousa sobre o alto índice de suspeição.

A *colecistite crônica* não tem as manifestações notáveis das formas agudas e é usualmente caracterizada por ataques recorrentes de dor constante epigástrica ou no quadrante superior direito. Náusea, vômito e intolerância a alimentos gordurosos são acompanhamentos frequentes.

O diagnóstico da colecistite aguda é geralmente baseado na detecção de cálculos por ultrassonografia, tipicamente acompanhada de evidência do espessamento da parede da vesícula biliar. A colecistite crônica, por sua vez, é diagnosticada pela patologia baseada no exame da vesícula ressecada. A atenção a essa doença é importante por causa das seguintes complicações graves:

- Superinfecção bacteriana com colangite ou sepse
- Perfuração da vesícula e formação de abscesso local
- Ruptura de vesícula com peritonite difusa
- Fístula bilioentérica (colecistoentérica), com drenagem de bile para órgãos adjacentes, entrada de ar e bactérias para dentro da árvore biliar e, potencialmente, obstrução intestinal induzida por cálculo biliar (íleo biliar)
- Agravamento da doença clínica preexistente, com descompensação cardíaca, pulmonar, renal ou hepática

DOENÇAS DOS DUCTOS BILIARES EXTRA-HEPÁTICOS

Coledocolitíase e Colangite

A coledocolitíase e a colangite são consideradas juntas, uma vez que frequentemente andam de mãos dadas. A *coledocolitíase* é a presença de cálculos dentro da árvore biliar. Em países ocidentais, quase todos os cálculos do trato biliar são derivados da vesícula; na Ásia, há incidência muito mais alta de formação primária de cálculos dentro da árvore biliar e intra-hepáticos, geralmente formação de cálculos de pigmentos. A coledocolitíase pode não obstruir imediatamente os ductos biliares principais; cálculos assintomáticos são encontrados em cerca de 10% dos pacientes no momento da colecistectomia cirúrgica. Os sintomas são causados devido a (1) obstrução biliar, (2) colangite, (3) abscesso hepático, (4) doença hepática crônica com cirrose biliar secundária ou (5) colecistite calculosa aguda.

Colangite é o termo usado para inflamação aguda da parede dos ductos biliares, quase sempre causada por infecção bacteriana da luz, que geralmente é estéril. Pode resultar de qualquer lesão que crie obstrução ao fluxo da bile, mais comumente coledocolitíase, e também de uma cirurgia envolvendo a árvore biliar. Outras causas são tumores, *stents* ou cateteres de demora, pancreatite aguda e estenoses benignas. As bactérias mais provavelmente entram no trato biliar através do esfíncter de Oddi, em vez de pela via hematogênica. *Colangite ascendente* se refere à propensão da bactéria, uma vez dentro da árvore biliar, a infectar as radículas biliares intra-hepáticas. As bactérias comuns são *E. coli*, *Klebsiella*, enterococos, *Clostridium* e *Bacteroides*. Dois ou mais organismos são encontrados na metade dos casos. Em algumas populações do mundo, a colangite por parasitos é um problema importante. Os organismos causadores são *Fasciola hepatica* ou *schistossoma* na América Latina e no Oriente, *Clonorchis sinensis* ou *Opisthorchis viverrini* no Oriente, e criptosporídio nas pessoas com síndrome da imunodeficiência adquirida.

A colangite bacteriana geralmente produz febre, calafrios, dor abdominal e icterícia. A forma mais grave de colangite é a supurativa, na qual a bile purulenta enche e distende os ductos biliares, com risco acentuado de formação de abscesso hepático. Uma vez que o risco predominante nos pacientes com colangite é a sepse mais do que a colestase, pronta avaliação diagnóstica e intervenção são imperativas.

Cirrose Biliar Secundária

A obstrução prolongada da árvore biliar extra-hepática resulta em dano profundo ao fígado em si. A causa mais comum de obstrução é a colelitíase extra-hepática. Outras condições obstrutivas incluem atresia biliar, cânceres da árvore biliar e da cabeça do pâncreas e estenoses resultantes de procedimentos cirúrgicos prévios. As características morfológicas iniciais da colestase já foram descritas e são inteiramente reversíveis com a correção da obstrução. Porém, a inflamação secundária resultante da obstrução biliar inicia uma fibrogênese periportal, que eventualmente leva a fibrose e formação de nódulos, gerando a cirrose biliar secundária.

Atresia Biliar

A atresia biliar é a principal causa de colestase neonatal, contribuindo para um terço dos casos de colestase em crianças e ocorrendo em aproximadamente um em 10.000 nascidos vivos. *A atresia biliar é definida como a obstrução completa do fluxo de bile causada pela destruição ou ausência de todo ou parte dos ductos biliares extra-hepáticos.* É a causa mais frequente de morte por doença hepática na primeira infância, e se responsabiliza por mais da metade das crianças encaminhadas para transplante de fígado.

As características mais evidentes de atresia biliar incluem:

- Inflamação e estenose fibrosante dos ductos biliares hepáticos ou comuns
- Inflamação dos ductos biliares intra-hepáticos principais, com destruição progressiva da árvore biliar intra-hepática
- Aspectos floridos de obstrução biliar em biópsia hepática (p. ex., reação ductular, edema de trato portal e fibrose, e colestase do parênquima)
- Fibrose periportal e cirrose no intervalo de 3-6 meses após o nascimento

Curso Clínico

Os lactentes com atresia biliar apresentam-se com colestase neonatal; há uma leve predominância do sexo feminino. Os lactentes afetados exibem peso ao nascer e ganho de peso pós-natal normais. As fezes se tornam acólicas à medida que a doença se desenvolve. Os achados laboratoriais não distinguem entre atresia biliar e colestase intra-hepática, mas uma biópsia de fígado provê evidência da obstrução do ducto

biliar em 90% dos casos de atresia biliar. O transplante de fígado é o tratamento definitivo. Sem intervenção cirúrgica, ocorre a morte geralmente dentro de dois anos após o nascimento.

RESUMO

Doenças da Vesícula Biliar e dos Ductos Extra-hepáticos

- As doenças da vesícula biliar incluem a colelitíase e a colecistite aguda e crônica
- A formação de cálculos biliares é uma condição comum nos países do Ocidente. A grande maioria dos cálculos é de cálculos de colesterol. Os cálculos de pigmentos que contêm bilirrubina e cálcio são mais comuns nos países da Ásia.
- Os fatores de risco para o desenvolvimento de cálculos de colesterol são idade avançada, sexo feminino, uso de estrógeno, obesidade e hereditariedade.
- A colecistite quase sempre ocorre em associação com a colelitíase, apesar de ocorrer, em cerca de 10% dos casos, na ausência de cálculos.
- A colecistite calculosa aguda é a razão mais comum para a colecistectomia de emergência.
- As lesões obstrutivas dos ductos biliares extra-hepáticos em adultos podem originar a infecção ascendente (colangite) e a cirrose biliar secundária.
- Os lactentes nascidos com atresia biliar congênita apresentam-se com colestase neonatal e requerem transplante de fígado para cura.

TUMORES

Carcinoma da Vesícula Biliar

Apesar de incomum, o carcinoma da vesícula biliar é o tumor maligno mais frequente do trato biliar. Ele é 2-6 vezes mais comum em mulheres e ocorre mais frequentemente na sétima década de vida. O carcinoma da vesícula biliar é mais frequente nas populações do México e Chile, provavelmente devido à grande incidência de cálculos biliares nessas regiões. Nos Estados Unidos, a incidência é maior nos hispânicos e nos nativos americanos. Apenas raramente é descoberto em um estágio em que a ressecção é possível, e a taxa de sobrevida de cinco anos é de 5%. Os cálculos biliares estão presentes em 60- 90% dos casos. Na Ásia, onde doenças piogênicas e parasitárias da árvore biliar são mais comuns, os cálculos biliares são menos importantes. Provavelmente, vesículas biliares que contêm cálculos ou agentes infecciosos desenvolvem câncer como resultado de trauma recorrente e inflamação crônica. O papel dos derivados carcinogênicos dos ácidos biliares não está claro.

MORFOLOGIA

Cânceres da vesícula biliar podem exibir dois padrões de crescimento: **exofítico** ou **infiltrante**. O padrão infiltrante é mais comum e usualmente aparece como área pouco definida de espessamento e endurecimento difusos da parede vesicular que pode cobrir vários centímetros quadrados ou comprometer toda a vesícula. Esses tumores são cirróticos e têm consistência muito firme. O padrão exofítico cresce para dentro da luz como massa irregular em couve-flor, mas ao mesmo tempo invade a parede subjacente (Fig. 15-37). A **maioria é adenocarcinoma**, pode ser papilar ou pouco diferenciado. Cerca de 5% são carcinomas de células escamosas ou adenocarcinomas, e raramente são tumores neuroendócrinos. Ao serem descobertos, muitos cânceres da vesícula biliar já invadiram o fígado ou se expandiram para os ductos biliares ou para os linfonodos hepáticos.

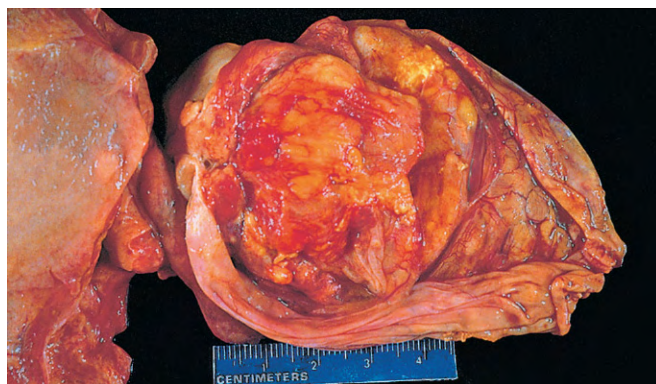


Figura 15-37 Adenocarcinoma de vesícula biliar. A vesícula biliar aberta contém um grande tumor exofítico que virtualmente enche a luz.

Características Clínicas

O diagnóstico pré-operatório do carcinoma da vesícula biliar é a exceção mais do que a regra, ocorrendo em menos de 20% dos pacientes. Os sintomas de apresentação são insidiosos e tipicamente indistinguíveis daqueles associados à colelitíase: dor abdominal, icterícia, anorexia, náusea e vômito. O paciente afortunado desenvolverá obstrução inicial e colecistite aguda ou se submeterá à colecistectomia para os cálculos sintomáticos coexistentes, antes de o tumor se disseminar para outros locais.

Colangiocarcinomas

Os colangiocarcinomas são adenocarcinomas que se originam dos colangiócitos que revestem os ductos biliares intra e extra-hepáticos. Os colangiocarcinomas extra-hepáticos constituem aproximadamente dois terços desses tumores e podem se desenvolver no hilo (conhecidos como tumores de Klatskin) ou mais distais na árvore biliar. Os colangiocarcinomas ocorrem principalmente em indivíduos de 50-70 anos de idade. Uma vez que os colangiocarcinomas intra e extra-hepáticos geralmente são assintomáticos até atingir um estágio avançado, o prognóstico é ruim, e a maioria dos pacientes têm um tumor que não pode ser retirado cirurgicamente. Os fatores de risco incluem colangite esclerosante primária, doenças fibropolicísticas da árvore biliar e infestações por *Clonorchis sinensis* ou *Ophisthorchis viverrini*.

Todos os fatores de risco para colangiocarcinomas causam colestase crônica e inflamação, o que provavelmente promove o aparecimento de mutações nos colangiócitos. Muitas alterações

genéticas consistentes têm sido encontradas nesses tumores, inclusive mutações ativadoras nos oncogenes *KRAS* e *BRAF* e mutações de perda de função no gene supressor de tumor *TP53*.

MORFOLOGIA

Os **colangiocarcinomas** são adenocarcinomas típicos com glândulas mais ou menos bem formadas acompanhadas de estroma fibroso abundante (desmoplasia), conferindo uma consistência firme (Fig. 15-38). Os pigmentos biliares e as inclusões hialinas estão ausentes das células tumorais, enquanto a mucina intracelular pode ser proeminente.

Uma vez que a obstrução parcial ou total dos ductos biliares leva rapidamente à icterícia, os tumores biliares extra-hepáticos tendem a ser relativamente menores no momento do diagnóstico, enquanto os tumores intra-hepáticos podem causar sintomas somente quando uma área muito maior do fígado for tomada pelo tumor. Os colangiocarcinomas podem se disseminar para sítios extra-hepáticos, como linfonodos regionais, pulmões, ossos e glândulas suprarrenais. A invasão ao longo dos nervos peribiliares é outra via de disseminação para o abdome. O colangiocarcinoma possui maior propensão a disseminação extra-hepática do que o carcinoma hepatocelular.

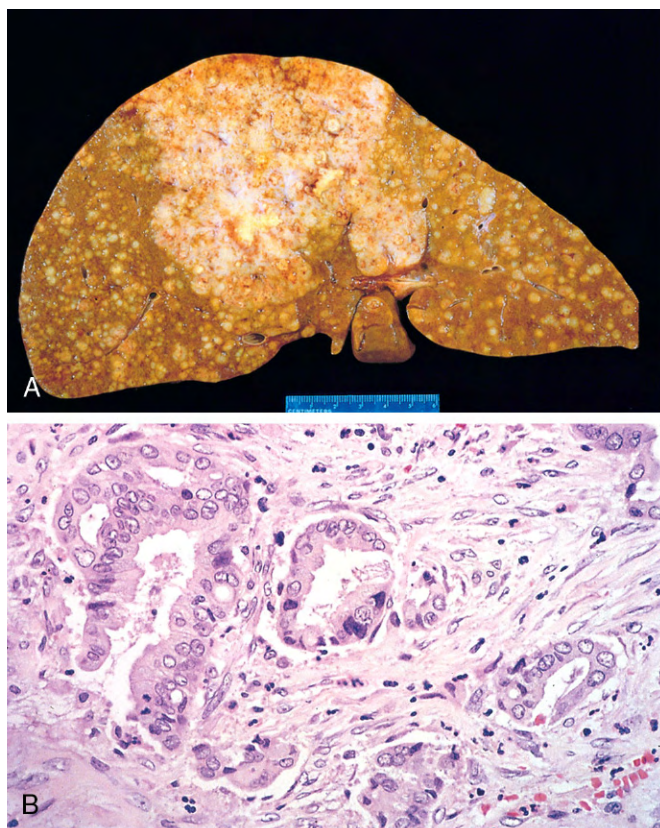


Figura 15-38 Colangiocarcinoma. **A,** Neoplasma maciço no lobo direito e inúmeras metástases permeando o fígado. **B,** Células tumorais formando estruturas glandulares tubulares inseridas em um estroma esclerótico denso.

Características Clínicas

O colangiocarcinoma *intra-hepático* pode manifestar-se pela presença de massa hepática e sinais e sintomas inespecíficos, como perda de peso, dor, anorexia e ascite. Os sinais e sintomas originados do colangiocarcinoma *extra-hepático* (icterícia, fezes acólicas, náusea, vômitos e perda de peso) resultam da obstrução biliar. Achados comumente associados incluem níveis séricos elevados de fosfatase alcalina e aminotransferases. A ressecção cirúrgica é o único tratamento disponível, mas na grande maioria dos casos não é curativo. O transplante é contraindicado. A média de sobrevida é de 6 -18 meses, a não ser que uma ressecção agressiva ou paliativa seja feita.

BIBLIOGRAFIA

Beier JI, Arteel GE, McClain CJ: Advances in alcoholic liver disease. Curr Gastroenterol Rep 13:56, 2011.

Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al: Acute liver failure. Lancet 376:190, 2010.

Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J: Focal nodular hyperplasia, hepatocellular adenomas: past, present, future. Gastroenterol Clin Biol 34:355, 2010. *[From the pioneers of the new, molecular diagnostics of benign liver tumors.]*

Brunt EM: Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7:195, 2010. *[As authoritative as one can be on the topic.]*

Chun LJ, Tong MJ, Busuttil RW, et al: Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. J Clin Gastroenterol 43:342, 2009. *[About the most common cause of acute liver failure leading to transplantation.]*

Czaja AJ, Manns MP: Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. Gastroenterology 139:58, 2010.

Friedman SL: Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Gastroenterology 134:1655, 2008. *[As authoritative as one can be on the topic.]*

Gatto M, Alvaro D: New insights on cholangiocarcinoma. World J Gastrointest Oncol 2:136, 2010.

Gouw ASW, Clouston AD, Theise ND: Ductular reactions in human livers: diversity at the interface. Hepatology 54:1853, 2011. *[A review of ductular reactions, the stem cell response of human livers in all liver diseases, that are related to mechanisms of regeneration, fibrogenesis and neoplasia.]*

Hirschfield GM, Heathcote EJ, Gershwin ME: Pathogenesis of cholestatic liver disease and therapeutic approaches. Gastroenterology 139:1481, 2010.

International: Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia: Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma. Hepatology 49:658, 2009. *[A good example of how change comes to medicine, individual efforts combining, over years, to achieve a new consensus.]*

Joyce MA, Tyrrell DL: The cell biology of hepatitis C virus. Microbes Infect 12:263, 2010.

Lai M, Liaw YF: Chronic hepatitis B: past, present, and future. Clin Liver Dis 14:531, 2010.

Lagana SM, Moreira RK, Lefkowitch JH: Hepatic granulomas: pathogenesis and differential diagnosis. Clin Liver Dis 14:605, 2010.

Paumgartner G: Biliary physiology and disease: reflections of a physician-scientist. Hepatology 51:1095, 2010. *[How bench top work comes to exert an impact on clinical medicine, sometimes, slowly, over decades.]*

Perrault M, Pécheur EI: The hepatitis C virus and its hepatic environment: a toxic but finely tuned partnership. Biochem J 423:303, 2009.

Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Gastroenterology 139:393, 2010.

Poupon R: Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. J Hepatol 52:745, 2010.

Schilsky ML: Wilson disease: current status and the future. Biochimie 91:1278, 2009.

CAPÍTULO

16 Pâncreas

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O pâncreas tem funções endócrinas importantíssimas, e a porção exócrina desse órgão é a maior fonte de potentes enzimas que são essenciais à digestão. Doenças que afetam o pâncreas podem ser a origem de significativa morbidez e mortalidade. Infelizmente, apesar de sua importância fisiológica, a localização retroperitoneal do pâncreas e a natureza geralmente imprecisa de sinais e sintomas associados a sua lesão ou disfunção permitem que muitas doenças pancreáticas progridam sem serem diagnosticadas por longos períodos de tempo; por isso, o reconhecimento das doenças pancreáticas não raro requer alto grau de suspeição.

O pâncreas é um órgão retroperitoneal transversalmente orientado que se estende da alça em "C" do duodeno até o hilo do baço. Embora o pâncreas não tenha subdivisões anatômicas bem definidas, vasos adjacentes e ligamentos servem para definir o órgão como tendo cabeça, corpo e cauda.

O pâncreas recebe seu nome do grego *pankreas*, que significa "todo carne", e é um órgão lobulado complexo com elementos endócrinos e exócrinos distintos. A porção endócrina constitui apenas 1-2% e é composta por cerca de um milhão de aglomerações de células, as ilhotas de Langerhans; essas células secretam insulina, glucagon e somatostatina. As doenças mais significativas do *pâncreas endócrino* são o diabetes melito e as neoplasias. Elas serão descritas em detalhes no Capítulo 19 e não serão mais discutidas aqui.

O *pâncreas exócrino* é composto por *células acinares,* que produzem as enzimas digestivas, e por dúctulos e ductos que as transportam até o duodeno. As células acinares são responsáveis pela síntese das enzimas digestivas, as quais são majoritariamente produzidas como proenzimas inativas que são armazenadas nos *grânulos de zimogênio*. Quando as células acinares são estimuladas a secretar, os grânulos se fundem com a membrana plasmática apical e liberam seu conteúdo no centro do lúmen acinar. Essas secreções são transportadas para o duodeno por meio de uma série de ductos anastomosados.

As células epiteliais que revestem os ductos também são participantes ativas da secreção pancreática: as células cúbicas revestem os dúctulos menores e secretam fluido rico em bicarbonato, ao passo que as células colunares que revestem os ductos maiores produzem mucina. As células epiteliais dos ductos maiores também apresentam o *regulador da condutância transmembrana da fibrose cística* (RTFC; o funcionamento aberrante dessa proteína de membrana afeta a viscosidade das secreções pancreáticas e tem um papel fundamental na fisiopatologia de doenças pancreáticas em pessoas com fibrose cística (Capítulo 6).

Conforme descrito adiante, a autodigestão do pâncreas (p. ex., na pancreatite) pode ser uma ocorrência catastrófica. Uma série de mecanismos de segurança se desenvolveu com o fim de minimizar o risco da ocorrência desse fenômeno:

- A maioria das enzimas pancreáticas é sintetizada como proenzimas inativas e é isolada em grânulos zimogênicos limitados por membrana, como já mencionado.
- A ativação das proenzimas requer a conversão de tripsinogênio em tripsina pela enteropeptidase duodenal (também chamada enteroquinase).
- Inibidores da tripsina (p. ex., SPINK1, também conhecido como inibidor da tripsina secretora pancreática) também são secretados pelas células acinares e ductais.
- A tripsina se autocliva e se desativa, um mecanismo de resposta negativa que normalmente estabelece um limite dos níveis locais de tripsina ativada.
- As células acinares são notavelmente resistentes à ação de enzimas ativadas, como a tripsina, a quimotripsina e a fosfolipase A_2.

As doenças do pâncreas exócrino incluem fibrose cística, anomalias congênitas, pancreatites aguda e crônica e neoplasias. A fibrose cística é discutida em detalhes no Capítulo 6; os outros processos patológicos são discutidos no restante deste capítulo.

ANOMALIAS CONGÊNITAS

O desenvolvimento pancreático é um processo complexo que envolve a fusão dos primórdios dorsal e ventral. Desvios sutis nesse processo frequentemente dão origem a variações congênitas na anatomia pancreática. Apesar de a maioria delas não acarretar patologias inerentes, variantes (especialmente na anatomia ductal) podem gerar desafios para endoscopistas e cirurgiões. A incapacidade de reconhecer a anatomia idiossincrática do órgão, por exemplo, poderia resultar em um corte inadvertido do ducto pancreático durante uma cirurgia, o que causaria pancreatite.

Agenesia

Muito raramente, o pâncreas pode estar totalmente ausente, uma condição em geral (porém não invariavelmente) associada a outras malformações graves que são incompatíveis com a vida. O gene *duodeno-pancreático homeobox 1*(*PDX1*) é um homeodomínio do fator de transcrição que é essencial para o desenvolvimento normal do pâncreas, e mutações nesse gene, localizado no cromossomo 13q12.1, têm sido associadas a agenesia pancreática.

Pâncreas *Divisum*

Pâncreas *divisum* é a anomalia pancreática mais comum e clinicamente significativa, com incidência de 3-10% das necropsias feitas. Ocorre quando a fusão dos sistemas de ductos do primórdio pancreático fetal falha. Em consequência disso, o ducto pancreático principal drena somente uma pequena porção da cabeça da glândula, enquanto a maior parte do pâncreas (originado do primórdio pancreático dorsal) é drenada através do esfíncter menor, que tem uma abertura estreita. Como resultado dessa falha na drenagem, as pessoas com pâncreas *divisum* têm elevadas pressões intraductais por quase todo o pâncreas e apresentam maior risco de desenvolver pancreatite crônica.

Pâncreas Anular

Pâncreas anular é uma variante relativamente incomum da fusão pancreática em que um anel de tecido pancreático circunda completamente o duodeno. Pode manifestar-se com sinais e sintomas de obstrução duodenal, como distensão gástrica e vômito.

Pâncreas Ectópico

O tecido pancreático anormalmente situado, ou *ectópico,* acomete cerca de 2% da população; os locais em que ocorre são o estômago e o duodeno, seguidos pelo jejuno, divertículo de Meckel e íleo. Esses restos embrionários são tipicamente pequenos (variam de milímetros a centímetros de diâmetro) e estão localizados na submucosa; são compostos por ácinos pancreáticos normais com ilhotas ocasionais. Embora seja geralmente incidental e assintomático, o pâncreas ectópico pode causar dor decorrente de uma inflamação localizada ou — raramente — sangramento da mucosa. Aproximadamente 2% dos tumores neuroendócrinos pancreáticos (Cap. 19) surgem no tecido pancreático ectópico.

Cistos Congênitos

Os *cistos congênitos* provavelmente resultam do desenvolvimento anômalo dos ductos pancreáticos. Na *doença policística*, os rins, o fígado e o pâncreas podem conter cistos (Capítulo 13). Os cistos congênitos geralmente são uniloculados e variam de dimensões microscópicas a 5cm de diâmetro. Eles são constituídos por epitélio cúbico uniforme ou epitélio achatado e são encerrados em uma fina cápsula fibrosa. Esses cistos benignos contêm fluido seroso claro — um aspecto que os distingue das neoplasias císticas do pâncreas, as quais são frequentemente mucinosas (veja adiante).

PANCREATITE

Os distúrbios inflamatórios do pâncreas variam quanto à gravidade — de doenças moderadas autolimitadas a processos amplamente destrutivos que representam risco de morte — e estão igualmente associados a déficits que podem ser triviais e passageiros ou sérios e permanentes. Na *pancreatite aguda*, a função pode voltar ao normal se a causa subjacente da inflamação for removida. A *pancreatite crônica*, em contraste, é definida pela destruição irreversível do parênquima pancreático exócrino.

Pancreatite Aguda

A pancreatite aguda é um distúrbio inflamatório reversível que varia quanto à gravidade: de edema focal e esteatonecrose a necrose hemorrágica parenquimatosa difusa. A pancreatite aguda é relativamente comum, com incidência anual de 10-20 pessoas por cada 100.000 no Ocidente. *Cerca de 80% dos casos são atribuídos à doença do trato biliar ou ao alcoolismo* (Tabela 16-1). Aproximadamente 5% dos pacientes com cálculos biliares desenvolvem pancreatite aguda, e os cálculos estão implicados em 35-60% dos casos totais.

Tabela 16-1 Fatores Etiológicos na Pancreatite Aguda

Metabólicos
Alcoolismo*
Hiperlipoproteinemia
Hipercalcemia
Drogas (p. ex., azatioprina)
Genéticos
Mutações nos genes tripsinogênio catiônico (*PRSSI*) e inibidor da tripsina (*SPINK1*)
Mecânicos
Cálculos biliares*
Trauma
Dano iatrogênico
Dano peroperatório
Procedimentos endoscópicos com injeção de contraste
Vasculares
Choque
Ateroembolia
Poliarterite nodosa
Infecciosos
Caxumba
Coxsackievírus

*Causas mais comuns nos Estados Unidos.

O consumo excessivo de álcool tem sido relatado como uma das causas da pancreatite aguda em taxas variáveis: de 65% dos casos nos Estados Unidos a 5% ou menos no Reino Unido.

Outras causas da pancreatite aguda incluem:

- Obstruções dos ductos pancreáticos não relacionadas com os cálculos biliares (p. ex., devido às neoplasias periampulares, como câncer pancreático, pâncreas *divisum*, lama biliar ou parasitas, particularmente o *Ascaris lumbricoides* e o *Clonorchissinensis*)
- Medicamentos como anticonvulsivantes, agentes quimioterápicos, diuréticos tiazídicos, estrogênios e mais de 85 outros em uso clínico
- Infecções pelo vírus da caxumba ou pelo coxsackievírus
- Distúrbios metabólicos, incluindo hipertrigliceridemia, hiperparatireoidismo e outros estados hipercalcêmicos
- Isquemia causada por trombose vascular, embolia, vasculite ou choque
- Trauma contuso e iatrogênico durante cirurgia ou endoscopia
- Mutações herdadas em genes que codificam as enzimas pancreáticas ou seus inibidores (p. ex.,*SPINK1*). A *pancreatite hereditária*, por exemplo, é uma doença autossômica dominante com 80% de penetrância, que é caracterizada por ataques recorrentes de pancreatite severa, geralmente iniciados na infância. É causada por mutações no gene *PRSS1*, que codifica o tripsinogênio, a proenzima da tripsina pancreática. As mutações patogênicas alteram o local por meio do qual a tripsina se cliva e se autoinativa, o que anula um importante mecanismo de *feedback* negativo. Esse defeito conduz não só à hiperativação da tripsina, mas também à de muitas outras enzimas digestivas que requerem a quebra da tripsina para sua ativação. Como resultado dessa incontrolada atividade da protease, o pâncreas está propenso à autodigestão e a danos.

Note-se que 10-20% dos casos de pancreatite aguda não têm nenhuma causa identificável (*pancreatite idiopática*), embora um crescente conjunto de evidências sugira que muitos podem ter uma base genética subjacente.

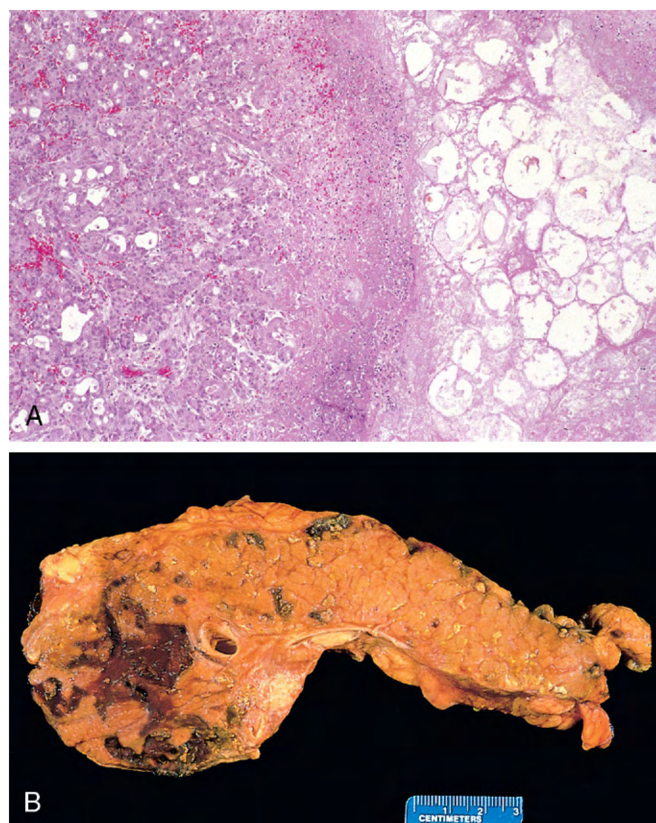


Figura 16-1 Pancreatite aguda. **A,** O campo microscópico exibe uma região de esteatonecrose (*direita*) e necrose parenquimatosa pancreática focal (*centro*). **B,** O pâncreas foi seccionado longitudinalmente para mostrar áreas escuras de hemorragia na substância pancreática e uma área focal de esteatonecrose pálida na gordura peripancreática (*área superior, esquerda*).

MORFOLOGIA

As alterações básicas nos casos de pancreatite aguda são **(1) vazamento microvascular, o que causa edema, (2) esteatonecrose causada por lipases, (3) reação inflamatória aguda, (4) destruição proteolítica do parênquima pancreático e (5) destruição dos vasos sanguíneos, o que acarreta hemorragia intersticial.**

Em formas mais brandas, alterações histológicas incluem edema intersticial e áreas focais de esteatonecrose no parênquima pancreático e na gordura peripancreática (Fig. 16-1, A). A esteatonecrose decorre da destruição enzimática das células de gordura; os ácidos graxos combinam-se com o cálcio para formar sais insolúveis que se precipitam *in situ*.

Em formas mais severas, como a **pancreatite aguda necrosante**, a necrose do tecido pancreático afeta os tecidos acinares e ductais, assim como as ilhotas de Langerhans. O dano vascular causa hemorragia dentro do parênquima do pâncreas. Macroscopicamente, o pâncreas exibe áreas hemorrágicas vermelho-escuras com focos de esteatonecrose branco-amarelados e grumosos irregularmente intercalados (Fig. 16-1, B). A esteatonecrose também poder ocorrer na gordura extrapancreática, incluindo o omento e o mesentério intestinal, e até fora da cavidade abdominal (p. ex., na gordura subcutânea). Na maioria dos casos, o peritôneo contém um fluido seroso acastanhado e levemente opaco com glóbulos de gordura (derivada de tecido adiposo enzimaticamente digerido). Na forma mais severa, a **pancreatite hemorrágica**, necrose parenquimatosa extensa é acompanhada por hemorragia difusa dentro da glândula.

PATOGENIA

As alterações histológicas observadas na pancreatite aguda sugerem fortemente a **autodigestão do parênquima pancreático por enzimas pancreáticas ativadas inapropriadamente**. Como previamente descrito, as formas zimogênicas das enzimas pancreáticas precisam ser quebradas enzimaticamente para serem ativadas, e a tripsina é central nesse processo. Por isso, **a ativação da tripsina é um evento ativador crítico da pancreatite aguda**. Se a tripsina for gerada inapropriadamente a partir de suas proenzimas tripsinogênicas, ela pode se autoativar, assim como a outras proenzimas (p. ex., fosfolipases e elastases) que podem, então, participar do processo de autodigestão. A tripsina também converte a precalicreína em sua forma ativada, o que ativa, como consequência, o sistema de cininas e, pela ativação do

fator XII (o fator Hageman), também põe em movimento os sistemas de coagulação e complemento (Capítulo 2). Três vias podem incitar a ativação enzimática inicial que pode levar à pancreatite aguda (Fig. 16-2):

- **Obstrução do ducto pancreático**. A impactação de um cálculo biliar ou de lama biliar ou a compressão extrínseca do sistema ductal por uma massa bloqueia o fluxo ductal, faz a pressão intraductal aumentar e permite o acúmulo de um fluido intersticial rico em enzimas. Já que a lipase é secretada na sua forma ativa, pode surgir esteatonecrose localizada. Os tecidos danificados, os miofibroblastos periacinares e os leucócitos liberam então citocinas pró-inflamatórias que promovem inflamação local e edema intersticial por meio de um extravazamento microvascular. Além disso, o edema compromete o fluxo sanguíneo local, o que causa insuficiência vascular e danos isquêmicos às células acinares.
- **Dano primário às células acinares.** Esse mecanismo patogênico entra em jogo na pancreatite aguda causada por isquemia, infecções virais (p. ex., caxumba), drogas e trauma direto do pâncreas.
- **Transporte intracelular defectivo de proenzimas nas células acinares**. Em células acinares normais, as enzimas digestivas destinadas aos grânulos zimogênicos (e, posteriormente, à liberação extracelular) e as enzimas hidrolíticas destinadas aos lisossomos são transportadas em vias distintas depois da síntese no retículo endoplasmático. Contudo, pelo menos em alguns experimentos com animais acerca do dano metabólico, as proenzimas pancreáticas e as hidrolases lisossômicas encontram-se armazenadas em um mesmo compartimento. Isso resulta na ativação das proenzimas, na ruptura lisossômica (ação das fosfolipases) e na liberação local de enzimas ativadas. O papel desse mecanismo na pancreatite aguda humana não está claro.

O consumo de álcool pode causar pancreatite por diversos mecanismos. O álcool transitoriamente aumenta a secreção pancreática exócrina e a contração do esfíncter de Oddi (o músculo que regula o tônus da ampola de Vater). O álcool também tem efeitos tóxicos diretos sobre as células acinares, inclusive a indução do estresse oxidativo nessas células, o que leva ao dano da membrana (veja adiante). Finalmente, a ingestão crônica de álcool resulta na secreção de fluido pancreático rico em proteína, que leva ao depósito ou à precipitação de rolhas proteicas e à obstrução dos pequenos ductos pancreáticos.

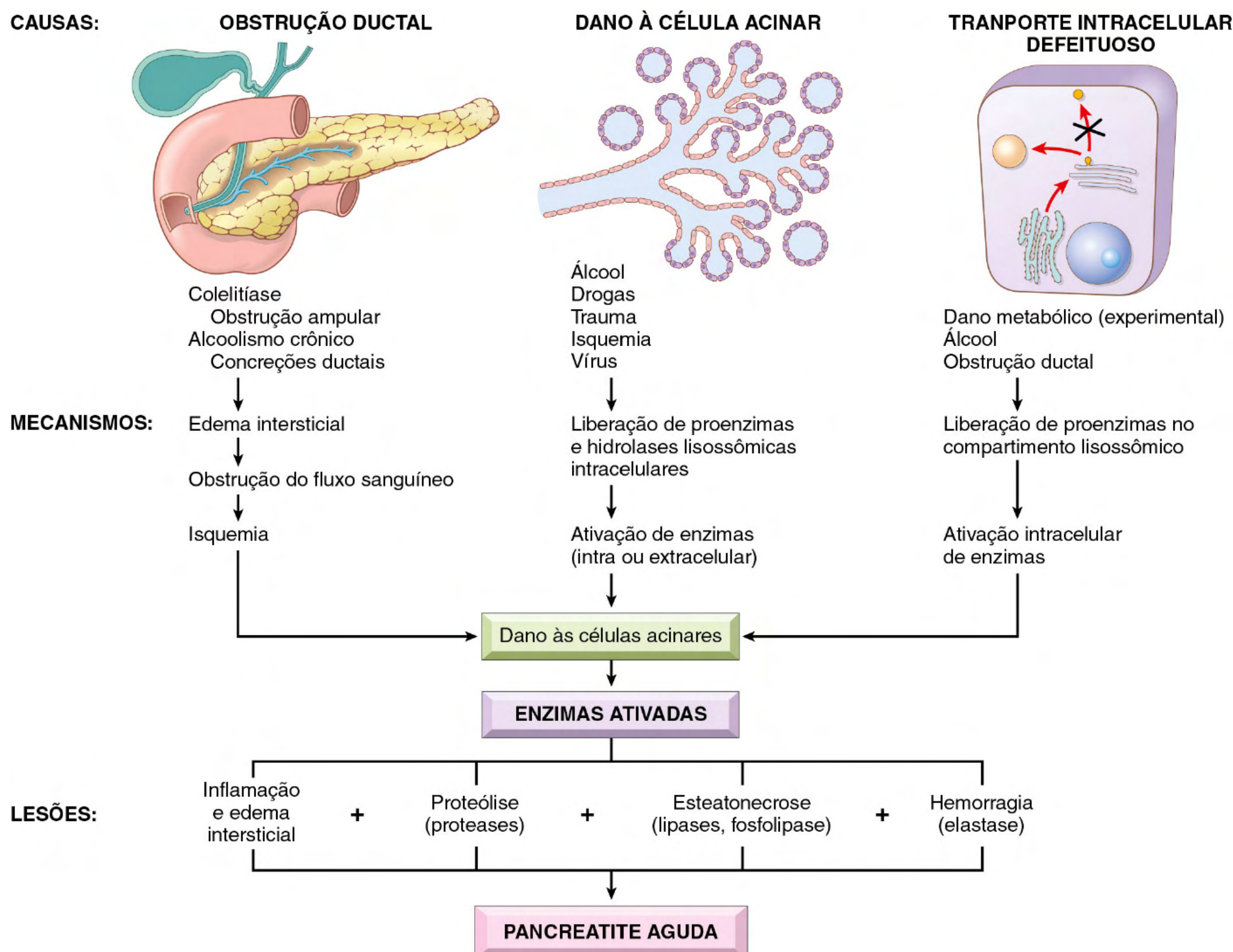


Figura 16-2 Patogenia proposta da pancreatite aguda.

Aspectos Clínicos

Dor abdominal é a principal manifestação da pancreatite aguda. Sua gravidade varia de moderada e desconfortável a severa e incapacitante. A suspeita de pancreatite aguda é comprovada principalmente pela presença de elevados níveis plasmáticos de amilase e lipase, e pela exclusão de outras causas de dor abdominal. Em 80% dos casos, a pancreatite aguda é moderada e autolimitante. Os 20% restantes desenvolvem um quadro severo da doença.

A pancreatite aguda plenamente desenvolvida constitui uma emergência médica de primeira magnitude. As pessoas afetadas geralmente experimentam a repentina e calamitosa instauração de dor abdominal "cortante", com defesa abdominal e a ameaçadora ausência de sons intestinais. Caracteristicamente, a dor é constante e intensa, frequentemente refletida na parte superior do dorso. Ela deve ser diferenciada das dores que têm outras causas, como úlcera péptica perfurada, cólica biliar, colecistite aguda com ruptura e oclusão dos vasos mesentéricos com infarto intestinal.

As manifestações da pancreatite aguda severa são atribuídas à liberação sistêmica de enzimas digestivas e à ativação explosiva da resposta inflamatória. A avaliação clínica inicial pode revelar leucocitose, coagulação intravascular disseminada (Capítulo 11), síndrome da angústia respiratória aguda (devido ao dano ao capilar alveolar; Capítulo 12) e esteatonecrose difusa. O colapso vascular periférico (choque) pode rapidamente se seguir como resultado da aumentada permeabilidade microvascular e da consequente hipovolemia, agravada pela endotoxemia (do colapso das barreiras entre a flora gastrointestinal e a corrente sanguínea), e da insuficiência renal causada pela necrose tubular aguda (Capítulo 13).

Achados laboratoriais incluem amilase sérica notoriamente elevada durante as primeiras 24 horas, seguida (entre 72-96 horas) dos crescentes níveis de lipase sérica. A hipocalcemia pode resultar da precipitação do cálcio em áreas de esteatonecrose; se for persistente, é um sinal de mau prognóstico. O pâncreas aumentado e inflamado pode ser visualizado por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM).

A terapia da apoio (p. ex., manter a pressão sanguínea e aliviar a dor) e o descanso do pâncreas pela restrição total de alimentos e líquidos são cruciais no manejo da pancreatite aguda. Em 40-60% dos casos de pancreatite aguda necrosante, o debri necrosado torna-se infectado, geralmente por microrganismos gram-negativos do trato alimentar, o que complica o transcurso clínico. Embora a maioria das pessoas com pancreatite aguda acabe se recuperando, cerca de 5% morrem de choque durante a primeira semana da doença. A síndrome da angústia respiratória aguda e a falência renal aguda são complicações ameaçadoras. Em pacientes sobreviventes, as sequelas incluem "*abcessos" pancreáticos* estéreis ou infectados ou *pseudocistos pancreáticos*.

Pseudocistos Pancreáticos

Uma sequela comum da pancreatite aguda (e, em particular, da pancreatite alcoólica) é um *pseudocisto pancreático*. Áreas liquefeitas de tecido pancreático necrosado ficam cercadas por um tecido fibroso e formam um espaço cístico sem revestimento epitelial interno (daí a designação *pseudo*). O conteúdo do cisto é rico em enzimas pancreáticas, e um teste de laboratório pode prover o diagnóstico. Cerca de 75% de todos os cistos pancreáticos são pseudocistos. Enquanto a maioria deles se resolve espontaneamente, outros podem ser infectados secundariamente, e pseudocistos maiores podem comprimir e, inclusive, se perfurar em estruturas adjacentes.

MORFOLOGIA

Os pseudocistos geralmente são solitários; estão comumente presos à superfície da glândula e envolvem os tecidos peripancreáticos, como o saco omental menor ou o retroperitônio entre o estômago e o cólon transverso ou o fígado (Fig. 16-3, A). Eles podem variar de 2-30cm de diâmetro. Como os pseudocistos se formam cercando as áreas de esteatonecrose hemorrágica, eles são tipicamente compostos por debris necrosados cercados por paredes fibrosas de tecido de granulação sem revestimento epitelial interno (Fig. 16-3 B).

Pancreatite Crônica

A pancreatite crônica é caracterizada por inflamação duradoura, por fibrose e pela destruição do pâncreas exócrino. Em estágios mais avançados, o parênquima endócrino também é perdido. Embora a pancreatite crônica possa resultar de crises recorrentes de pancreatite aguda, *a principal distinção entre a pancreatite aguda e a crônica é o dano irreversível da função pancreática causado por esta última*. É difícil determinar a prevalência da pancreatite crônica, mas provavelmente varia entre 0,04-5% da população dos Estados Unidos. De longe, *a causa mais comum da pancreatite crônica é o abuso do álcool por longo período de tempo*. Homens de

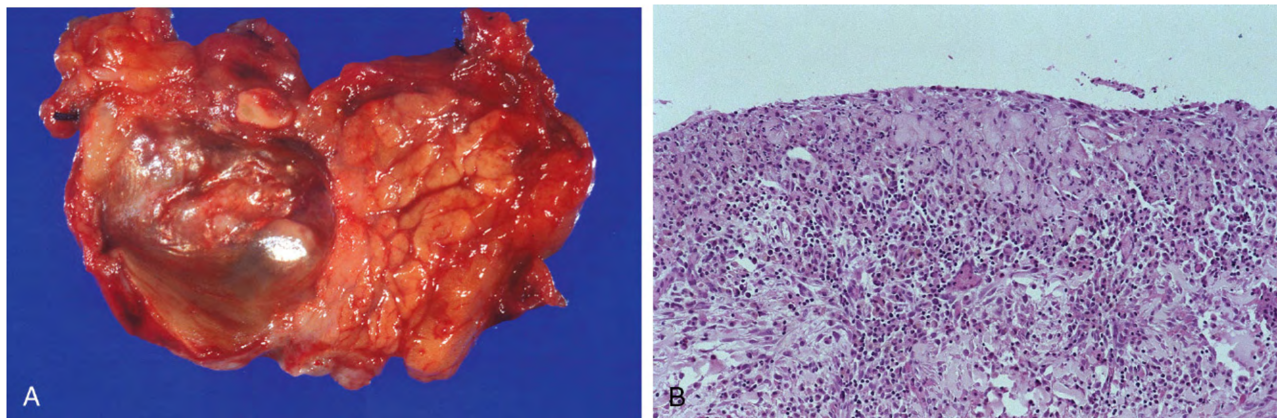


Figura 16-3 Pseudocisto pancreático. **A,** Corte transversal que revela um cisto maldefinido com parede necrótica acastanhada. **B,** Histologicamente, o cisto carece de revestimento epitelial verdadeiro e, em vez dele, é revestido por fibrina e tecido de granulação, com alterações típicas de inflamação crônica.

meia-idade constituem a maioria dos pacientes nesse grupo etiológico. Causas menos comuns de pancreatite crônica incluem:

- Obstrução duradoura do ducto pancreático *obstruído* (p. ex., por pseudocistos, cálculos, neoplasias ou pâncreas *divisum*)
- *Pancreatite tropical*, um distúrbio heterogêneo mal caracterizado observado na África e na Ásia, com um subgrupo de casos que têm base genética
- *Pancreatite hereditária* causada por mutações no gene pancreático do tripsinogênio (*PRRS1*) (Tabela 16-1) ou no gene *SPINK1*, que codifica o inibidor da tripsina
- *Pancreatite crônica associada a mutações CFTR*. Conforme discutido em detalhes no Capítulo 6, a fibrose cística é causada por mutações no gene *CFTR*. A proteína CFTR também está presente no epitélio ductal pancreático, e as mutações nesse gene diminuem a secreção de bicarbonato e aumenta a viscosidade das secreções. Isso promove o arrolhamento das proteínas.

Quase 40% das pessoas com pancreatite crônica não têm nenhum fator de predisposição reconhecível. No que se refere à pancreatite aguda, contudo, crescente número desses casos "idiopáticos" está associado às mutações de genes importantes para a normalidade da função pancreática exócrina. Por exemplo, um teste genético revelou que 25-30% dos pacientes com pancreatite "idiopática" abrigam mutações na linhagem germinativa do gene CFTR, apesar de serem distintas daquelas que levam à fibrose cística multissistêmica clássica (Capítulo 6).

MORFOLOGIA

A pancreatite crônica é caracterizada por **fibrose parenquimatosa, reduzido número e tamanho dos ácinos e dilatação variável dos ductos pancreáticos**. Há relativa poupança das ilhotas de Langerhans (Fig. 16-4, A). A **perda dos ácinos** é uma característica constante, geralmente com um infiltrado inflamatório crônico em torno dos lóbulos e ductos remanescentes. O epitélio ductal pode estar atrofiado ou hiperplásico, pode exibir metaplasia escamosa, e concreções ductais podem ser notadas (Fig. 16-4, B). As ilhotas de Langerhans remanescentes ficam permeadas pelo tecido esclerótico e podem fundir-se e parecer aumentadas, até que acabam desaparecendo. Macroscopicamente, a glândula é dura, às vezes com ductos extremamente dilatados, com visíveis áreas de calcificações.

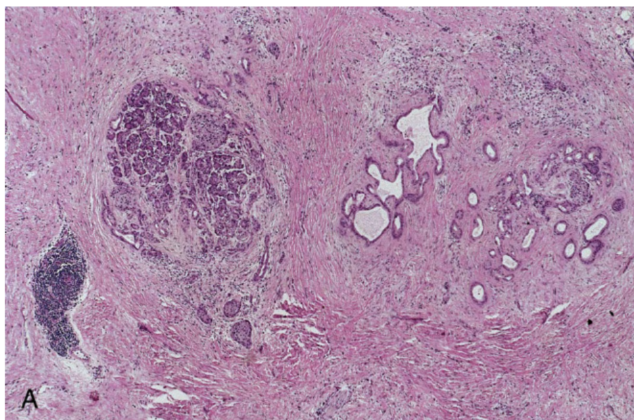
A pancreatite autoimune (PAI) é uma forma distinta de pancreatite crônica caracterizada por um dos seguintes padrões morfológicos: (1) notável infiltração do pâncreas por células linfoplasmocitárias, muitas das quais são positivas para IgG4, acompanhadas por fibrose concêntrica e por venulite (**pancreatite esclerosante linfoplasmocitária**) ou (2) infiltração mista ductocêntrica composta por neutrófilos, linfócitos e plasmócitos, que geralmente destroem o epitélio ductal (**pancreatite idiopática ductocêntrica**). A pancreatite autoimune relacionada com a IgG4 é uma doença multissistêmica e pode ser uma manifestação dos distúrbios fibróticos associados à IgG4 (Capítulo 4). O reconhecimento da pancreatite autoimune, em ambas as formas, é importante porque pode simular o câncer pancreático e também porque responde à terapia com esteroides.

PATOGENIA

Embora a patogenia da pancreatite crônica não esteja bem definida, várias hipóteses são propostas:

- **Obstrução ductal por concreções**. Muitos dos agentes causadores da pancreatite crônica (p. ex.,o álcool) aumentam a concentração de proteínas das secreções pancreáticas, e essas proteínas podem formar rolhas nos ductos.
- **Tóxico-metabólica**. Toxinas, inclusive o álcool e seus derivados metabólicos, podem exercer um efeito tóxico direto sobre as células acinares e acarretar acúmulo de lipídios, perda das células acinares e, por fim, fibrose parenquimatosa.
- **Estresse oxidativo**. O estresse oxidativo induzido pelo álcool pode gerar radicais livres nas células acinares, o que causa danos à membrana (Cap. 1) e subsequente produção de quimiocinas, como a interleucina 8 (IL-8), que recruta células inflamatórias mononucleares. O estresse oxidativo também promove a fusão de lisossomos e grânulos de zimogênio com a resultante necrose das células acinares, inflamação e fibrose.

Em contraste com a pancreatite aguda, uma variedade de citocinas pró-fibrogênicas, como o fator de crescimento transformador beta (TGF-β), o fator de crescimento fibroblástico e o fator de crescimento derivado de plaquetas, é secretada na pancreatite crônica. Essas citocinas induzem a ativação e a proliferação de miofibroblastos periacinares ("células estreladas pancreáticas"), que depositam colágeno e são fundamentais na patogenia da fibrose.



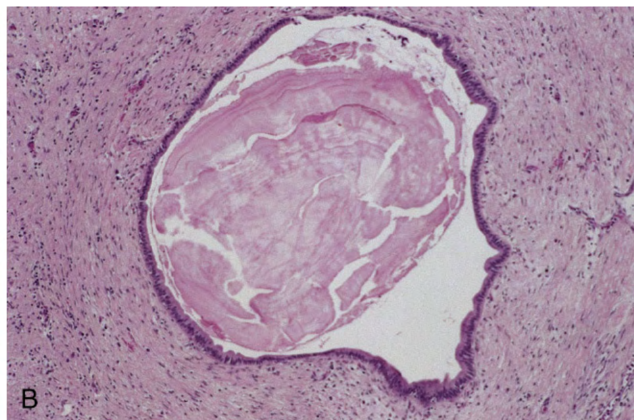


Figura 16-4 Pancreatite crônica. **A,** A fibrose extensa e a atrofia deixaram apenas ilhotas residuais (*esquerda*) e ductos (*direita*), com células inflamatórias crônicas dispersas e tecido acinar. **B,** Campo de grande aumento mostrando ductos com concreções eosinofílicas em paciente com pancreatite crônica alcoólica.

Aspectos Clínicos

A pancreatite crônica se manifesta de diversas formas distintas. Ela pode anunciar-se por repetidos surtos de icterícia transitória, vaga indigestão, dores abdominal e dorsal persistentes ou recorrentes, ou pode seguir totalmente silenciosa até causar insuficiência pancreática ou diabetes melito (esta última como consequência da destruição das ilhotas). As crises podem ser desencadeadas por abuso de álcool, alimentação excessiva (que aumenta a demanda por secreções pancreáticas), opiáceos ou outras drogas que aumentam o tônus muscular do esfíncter de Oddi.

O diagnóstico da pancreatite crônica requer alto grau de suspeição clínica. Durante uma crise de dor abdominal, pode haver febre branda e elevação modesta de amilase sérica. Na doença em estágio terminal, contudo, a destruição dos ácinos pode ser tão avançada que as elevações das enzimas fazem-se ausentes. A obstrução induzida por cálculos biliares pode manifestar-se com icterícia ou níveis elevados de fosfatase alcalina sérica. Um achado muito útil é a visualização de calcificações no interior do pâncreas por meio de tomografia computadorizada ou ultrassonografia. Perda de peso e edema hipoalbuminêmico da má absorção causada por insuficiência pancreática exócrina também podem apontar para a doença.

Embora a pancreatite crônica não seja agudamente uma ameaça à vida, o prognóstico a longo prazo não é bom, com taxa de mortalidade de 50% ao longo de 20-25 anos. A *insuficiência exócrina do pâncreas*, a má absorção crônica e o diabetes melito podem desenvolver-se. Em outros pacientes, a dor crônica severa pode dominar o quadro clínico. Os *pseudocistos pancreáticos* (já descritos neste capítulo) se desenvolvem em cerca de 10% dos pacientes. As pessoas com pancreatite hereditária têm 40% de chance de desenvolver câncer pancreático ao longo da vida. O grau em que outras formas de pancreatite crônica contribuem para o desenvolvimento do câncer é incerto.

RESUMO

Pancreatite

- *A pancreatite aguda* é caracterizada por inflamação e dano parenquimatoso reversível que varia de edema focal e esteatonecrose a necrose parenquimatosa difusa e hemorragia; a apresentação clínica varia amplamente, de dor abdominal moderada a colapso vascular fatal.
- *A pancreatite crônica* é caracterizada por dano parenquimatoso irreversível e formação de cicatrizes; a apresentação clínica inclui má absorção crônica (devido à insuficiência exócrina do pâncreas) e diabetes melito (devido à perda de células das ilhotas).
- Ambas as entidades compartilham mecanismos patogênicos similares, e de fato a pancreatite aguda recorrente pode resultar em pancreatite crônica. A *obstrução ductal* e o *abuso prolongado de álcool* são as causas mais comuns de ambas. A ativação inapropriada das enzimas digestivas do pâncreas (devido a mutações nos genes que codificam o tripsinogênio ou os inibidores da tripsina) e os danos acinares primários (causados por toxinas, infecções, isquemia ou trauma) também causam pancreatite.

NEOPLASIAS PANCREÁTICAS

As neoplasias pancreáticas exócrinas podem ser císticas ou sólidas. Alguns tumores são benignos, ao passo que outros estão entre os mais letais das malignidades.

Neoplasias Císticas

Apenas cerca de 5-15% de todos os cistos pancreáticos são neoplásicos. Eles constituem menos de 5% de todas as neoplasias pancreáticas. Alguns deles são inteiramente benignos (p. ex., o cistadenoma seroso); outros, como as neoplasias císticas mucinosas, podem ser benignos ou malignos.

Cistadenomas Serosos

Os cistadenomas serosos representam aproximadamente 25% de todas as neoplasias císticas pancreáticas. Eles são compostos por células cúbicas ricas em glicogênio, as quais revestem pequenos cistos que contêm fluido claro e pardo (Fig. 16-5). Os tumores se manifestam tipicamente na sétima década com sintomas não específicos, como dor abdominal. A proporção mulher-homem é de 2:1. Esses tumores são quase uniformemente benignos, e a ressecção cirúrgica é curativa na vasta maioria dos pacientes. A maioria dos cistadenomas serosos contém mutações somáticas do gene supressor de tumor von Hippel-Lindau (*VHL*), cujo produto se liga ao fator indutivo de hipóxia 1 alfa (HIF1 alfa) e resulta na sua degradação (Capítulo 5).

Neoplasias Císticas Mucinosas

Perto de 95% das neoplasias císticas mucinosas surgem em mulheres, geralmente no corpo ou na cauda do pâncreas, como

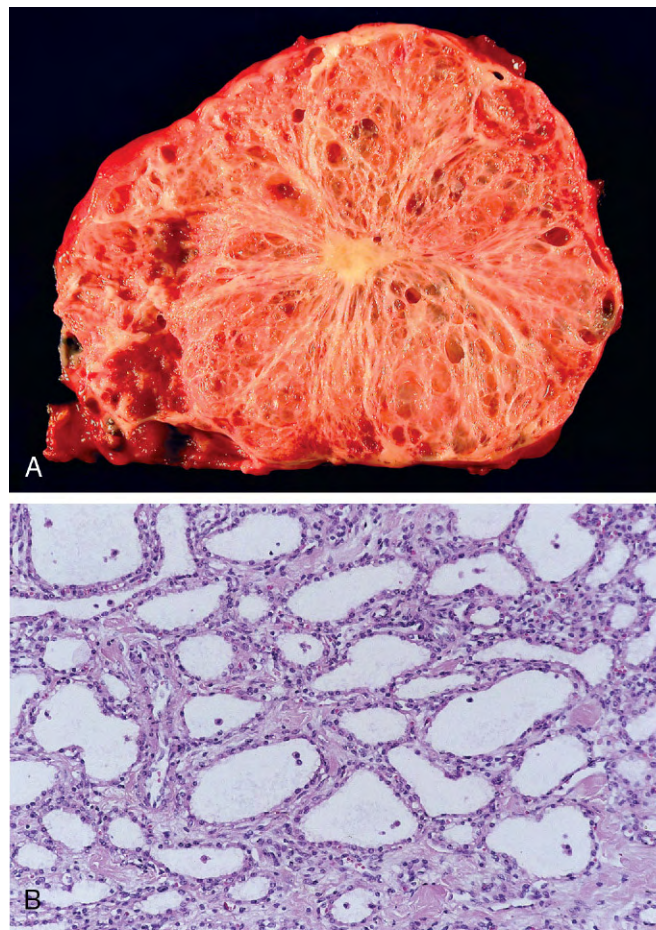


Figura 16-5 Cistadenoma seroso. **A,** Corte transversal de um cistadenoma seroso. Resta apenas uma borda delgada de parênquima pancreático. Os cistos são relativamente pequenos e contêm um fluido claro e pardo. **B,** Os cistos são revestidos por epitélio cúbico sem atipia.

massas indolores e de crescimento lento. Os espaços císticos são cheios de mucina pegajosa e espessa, e os cistos são revestidos por epitélio mucinoso colunar com um estroma densamente celular associado, à semelhança daquele do ovário (Fig. 16-6). As neoplasias císticas mucinosas não invasivas são classificadas com base no grau de atipia citológica e arquitetônica do epitélio de revestimento como tendo displasias de *baixo, moderado ou alto grau.* Até um terço desses cistos pode estar associado a um adenocarcinoma invasivo. A pancreatectomia distal para cistos não invasivos é tipicamente curativa, mesmo no caso da presença de displasia severa.

Neoplasias Mucinosas Papilares Intraductais

As *neoplasias mucinosas papilares intraductais* (NMPIs) são neoplasias intraductais que produzem mucina. Em contraste com as neoplasias císticas mucinosas, as NMPIs ocorrem mais frequentemente em homens do que em mulheres e mais frequentemente envolvem a cabeça do pâncreas. As NMPIs surgem nos ductos pancreáticos principais ou em um dos seus ramos ductais maiores e não apresentam o estroma celular observado nas neoplasias císticas mucinosas (Fig. 16-7). Assim como nas neoplasias císticas mucinosas, os epitélios dos NMPIs não invasivos abrigam vários graus de displasia, e um subgrupo de lesões está associado a um componente de adenocarcinoma invasivo. Notavelmente, até dois terços das NMPIs abrigam mutações oncogênicas do *GNAS* no cromossomo 20q13, que codifica a subunidade alfa de uma proteína G estimuladora, a G_s (Capítulo 19). A ativação constitutiva dessa proteína G é programada para resultar em uma cascata intracelular que promove a proliferação das células.

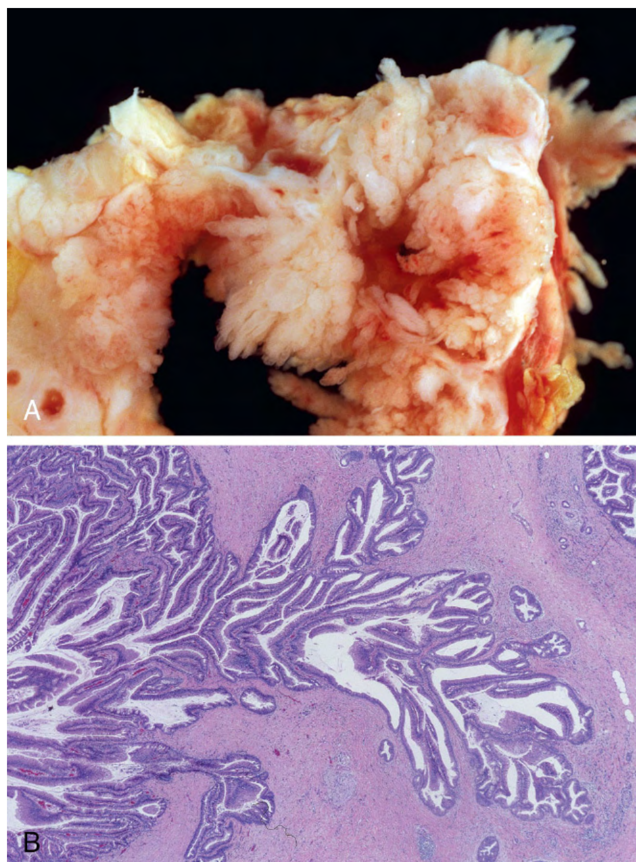


Figura 16-7 Neoplasia mucinosa papilar intraductal. **A,** Corte transversal da cabeça do pâncreas mostrando uma neoplasia papilar proeminente distendendo o ducto pancreático principal. **B,** A neoplasia mucinosa papilar compromete o ducto pancreático principal (*esquerda*), e esta se estende aos ductos menores e aos dúctulos (*direita*).

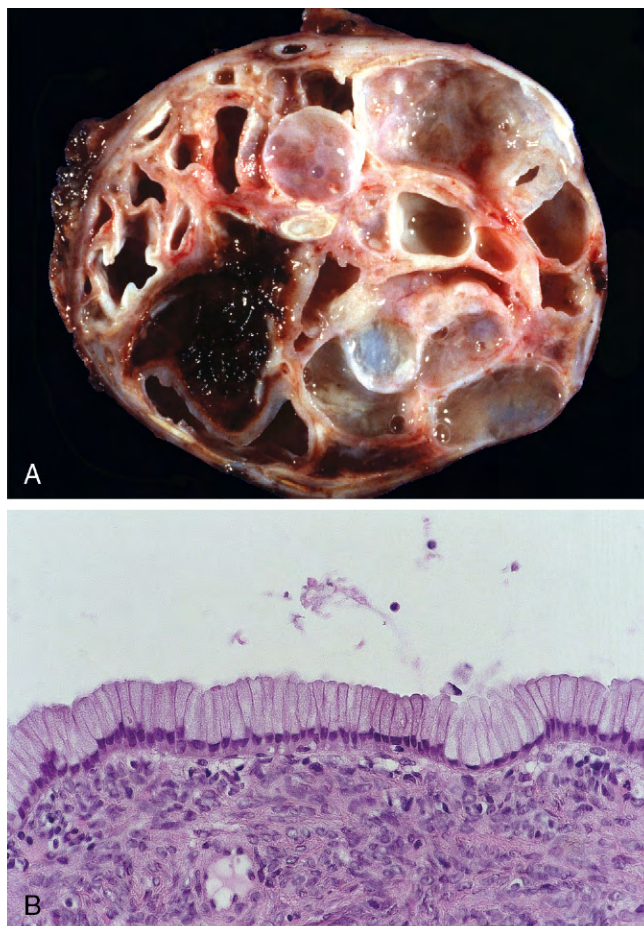


Figura 16-6 Neoplasia cística mucinosa. **A,** Corte transversal de um cisto multiloculado mucinoso na cauda do pâncreas. Os cistos são grandes e preenchidos por mucina viscosa. **B,** Os cistos são revestidos por epitélio colunar mucinoso, com estroma densamente celular semelhante ao do ovário.

Carcinoma Pancreático

O adenocarcinoma ductal infiltrante do pâncreas (mais comumente conhecido como "câncer pancreático") é a quarta maior causa de mortes por câncer nos Estados Unidos, atrás somente do câncer de pulmão, do de cólon e do de mama. Embora seja substancialmente menos comum do que os outros três, o carcinoma pancreático está próximo do topo da lista de doenças assassinas porque é responsável por uma das mais altas taxas de mortalidade. Mais de 44.000 pessoas nos Estados Unidos foram diagnosticadas com câncer pancreático em 2010 e quase todas morrerão vítimas dele. A taxa de sobrevivência em cinco anos é sombria: menos de 5%. Infelizmente, Ralph Steinman, um dos laureados com o Prêmio Nobel 2011 em fisiologia/medicina, morreu de câncer pancreático três dias antes de seu prêmio ser anunciado.

PATOGENIA

Como todos os cânceres, o câncer pancreático surge como uma consequência de mutações herdadas e adquiridas de genes associados ao câncer. Em um padrão análogo àquele observado na progressão multissequencial do câncer de cólon (Capítulo 5), há um acúmulo progressivo de mutações genéticas no epitélio pancreático à medida que ele avança de não neoplásico a lesões precursoras não invasivas e a carcinoma invasivo (Fig. 16-8). Enquanto as neoplasias mucinosas papilares ductais e as neoplasias císticas mucinosas podem avançar para adenocarcinoma invasivo e são, dessa forma, consideradas precursoras autênticas do câncer (conforme visto anteriormente), as mais comuns lesões antecedentes do câncer pancreático surgem nos pequenos ductos e dúctulos, e são chamadas **neoplasias intraepiteliais pancreáticas** (**NIPans**). Evidências a favor da relação precursora das NIPans com a malignidade propriamente dita incluem o fato de essas lesões microscópicas serem frequentemente encontradas em áreas adjacentes aos carcinomas infiltrantes e os dois compartilharem uma série de alterações genéticas. Ademais, as células epiteliais nas NIPans apresentam drástico encurtamento do telômero, o que predispõe potencialmente essas lesões a acumular anormalidades cromossômicas adicionais em seu trajeto rumo a se tornarem carcinomas invasivos.

O recente sequenciamento do genoma do câncer pancreático confirmou que quatro genes são mais comumente afetados por mutações somáticas nessas neoplasias: *KRAS*, *CDKNA2A/p16*, *SMAD4* e*TP53*:

- O *KRAS* é o oncogene mais frequentemente alterado no câncer pancreático e é ativado por uma mutação pontual em 80-90% dos casos. A mutação prejudica a atividade intrínseca GTPase da proteína Kras para que ela esteja constitutivamente ativa. Em troca, o Kras ativa uma série de vias sinalizantes intracelulares (genes "efetores KRAS") que promovem a carcinogênese (Capítulo 5).
- O *p16* (*CDKN2A*) é o gene supressor de tumores mais frequentemente inativado, pois é "desligado" em 95% dos casos. A proteína p16 exerce um papel crítico no controle do ciclo celular, e a inativação remove um importante ponto de verificação.
- O gene supressor de tumor *SMAD4* é inativado em 55% dos cânceres pancreáticos e só raramente em outros tumores. Ele codifica uma proteína que exerce um papel importante na transdução posterior do sinal de transcrição do receptor do fator transformador de crescimento β.
- A inativação do gene supressor de tumor *TP53* ocorre em 50-70% dos cânceres pancreáticos. O produto desse gene, o p53, atua tanto para forçar a ocorrência dos pontos de verificação do ciclo celular quanto como indutor de apoptose ou senescência (Cap. 5).
- As mutações do *VHL* e as do *GNAS*, encontradas nos mencionados cistos pancreáticos, não têm sido descritas nos adenocarcinomas ductais e fornecem uma base para a histopatologia amplamente diferente e para a história natural dessas lesões.

Não se sabe o que causa essas alterações moleculares. O câncer pancreático é uma doença que acomete principalmente a população mais velha, com 80% dos casos em pacientes entre 60-80 anos. O **fumo**, a influência externa mais forte, dobra o risco. A pancreatite crônica e o diabetes melito também estão associados ao risco aumentado de desenvolver câncer pancreático. É difícil identificar se a pancreatite crônica é a causa do câncer pancreático ou consequência dessa doença, uma vez que pequenos cânceres pancreáticos podem bloquear o ducto pancreático e, consequentemente, gerar uma pancreatite crônica. Por outro lado, como discutido no Capítulo 5, uma inflamação crônica é vista agora como um possibilitador de malignidade. Da mesma forma, a base da associação do diabetes melito com o câncer pancreático tampouco está clara, já que o diabetes pode ocorrer como consequência do câncer pancreático, e de fato o diabetes recém-surgido em paciente idoso pode ser o primeiro sinal da malignidade. Grupos familiares de câncer pancreático têm sido relatados e já se sabe que o crescente número de defeitos geneticamente herdados aumenta o risco de câncer pancreático. Por exemplo, as mutações da linhagem germinativa do *BRCA2*, o gene familiar dos cânceres da mama e do ovário, são observadas em aproximadamente 10% dos casos que surgem em pessoas com herança de judeus asquenazi.

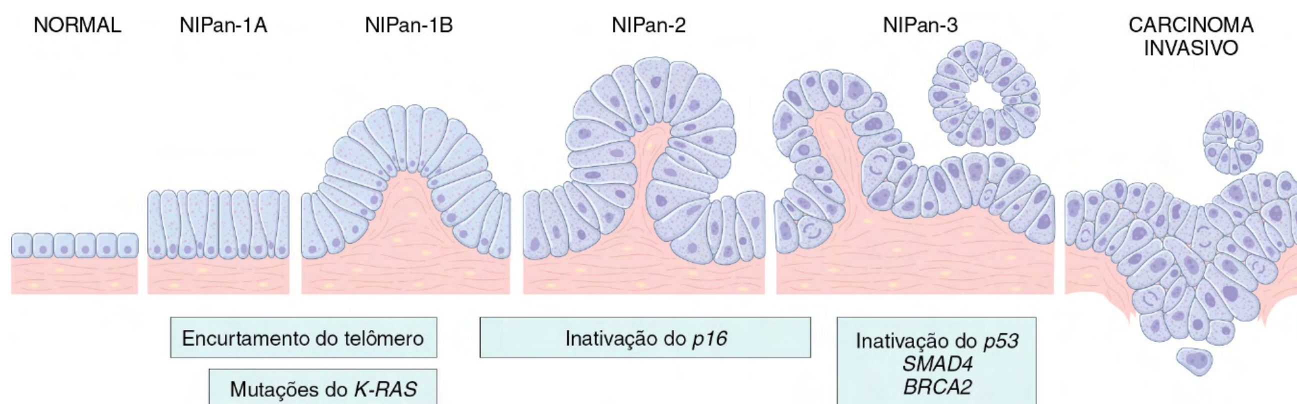
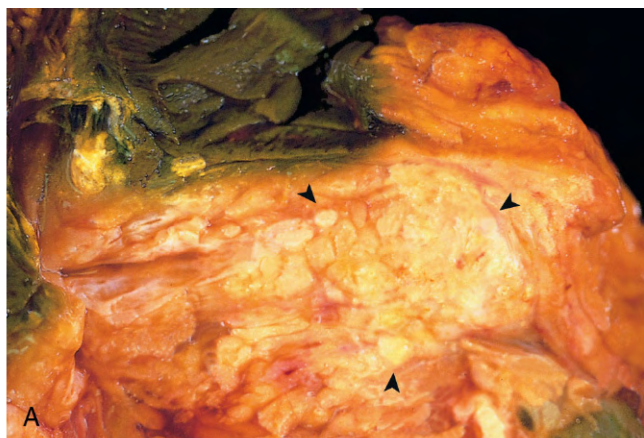


Figura 16-8 Modelo de progressão do câncer pancreático. Postula-se que o encurtamento do telômero e mutações no oncogene *K-RAS* ocorram em estágios iniciais, que a inativação do gene supressor de tumor p16 ocorra nos estágios intermediários e que a inativação dos genes supressores de tumor *TP53*, *SMAD4* e *BRCA2* ocorra em estágios mais avançados. Note-se que, embora haja uma sequência temporal geral de alterações, o acúmulo de múltiplas mutações é mais importante do que a sua ocorrência em uma ordem específica. NIPan: neoplasia intraepitelial pancreática. Os números que acompanham a sigla na imagem se referem aos graus de NIPans.

(Modificada de Maitra A. Hruban RH; PancreaticCancer. AnnuRevPatholMech Dis 3:157,2008.)



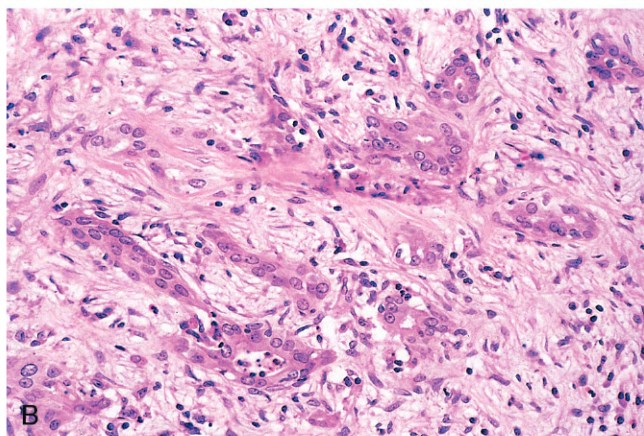


Figura 16-9 Carcinoma do pâncreas. **A,** Corte transversal da cabeça do pâncreas e do ducto biliar comum exibindo massa maldefinida na substância pancreática (*cabeças de seta*) e a coloração verde resultante da obstrução do ducto e da retenção total do fluxo biliar. **B,** Glândulas malformadas estão presentes em estroma densamente fibrótico (desmoplásico) dentro da substância pancreática.

MORFOLOGIA

Aproximadamente 60% dos cânceres pancreáticos surgem na cabeça da glândula, 15% no corpo e 5% na cauda; nos restantes 20%, a neoplasia envolve difusamente o órgão inteiro. Os carcinomas do pâncreas são geralmente massas duras branco-acinzentadas, estreladas e maldefinidas (Fig. 16-9, *A*).

A vasta maioria dos carcinomas é de **adenocarcinomas ductais**, assemelhando-se, até certo ponto, ao epitélio ductal normal, com formação de glândulas e secreção de mucina. Dois traços caracterizam o câncer pancreático: ele é altamente invasivo (mesmo os cânceres pancreáticos invasivos em estágio inicial invadem extensivamente os tecidos peripancreáticos) e induz uma intensa reação não neoplásica do hospedeiro composta por fibroblastos, linfócitos e matriz extracelular (**resposta desmoplásica**).

A maioria dos carcinomas da cabeça do pâncreas obstrui o ducto biliar comum distal à medida que ele avança. Em 50% de tais casos, há acentuada distensão da árvore biliar, e os pacientes tipicamente exibem icterícia. Em notável contraste, **os carcinomas do corpo e da cauda do pâncreas não têm nenhum efeito sobre o trato biliar e, por isso, permanecem silenciosos por algum tempo. Eles podem ser bem grandes e disseminados quando descobertos.** Os cânceres pancreáticos frequentemente se estendem através do espaço retroperitoneal, invadindo os nervos adjacentes (o que os torna, portanto, responsáveis pela dor) e ocasionalmente invadem o baço, a suprarrenal, a coluna vertebral, o cólon transverso e o estômago. Os linfonodos peripancreáticos, gástricos, mesentéricos, omentais e porta-hepáticos são frequentemente envolvidos, e o fígado aumenta como consequência de depósitos metastáticos. Metástases distantes podem ocorrer, principalmente nos pulmões e ossos.

Ao exame microscópico, o carcinoma pancreático geralmente é um adenocarcinoma moderado ou pouco diferenciado que forma estruturas tubulares abortivas ou ninhos de células e exibe um padrão de crescimento altamente infiltrante e agressivo (Fig. 16-9, B). O tumor invasivo é acompanhado por fibrose estromal densa, e há uma tendência de invasão perineural no órgão e para além dele. Observa-se, também, invasão linfática.

Variantes menos comuns do câncer pancreático incluem os **carcinomas adenoescamosos**, com diferenciação escamosa focal somada à diferenciação glandular, e os **carcinomas indiferenciados com células gigantes semelhantes aos osteoclastos** de linhagem monocítica misturadas dentro da neoplasia.

Aspectos Clínicos

Tipicamente, os carcinomas do pâncreas permanecem silenciosos até que sua extensão afete outras estruturas. O primeiro sintoma é geralmente a dor, mas, nessa altura, esses cânceres frequentemente já não têm cura. A *icterícia obstrutiva* pode estar associada aos carcinomas na cabeça do pâncreas, mas raramente chama a atenção para o câncer a tempo de uma intervenção oportuna. Perda de peso, anorexia, mal-estar generalizado e fraqueza são manifestações da doença em seu estágio avançado. A *tromboflebite migratória* (*síndrome de Trousseau*) ocorre em cerca de 10% dos pacientes e é atribuída à elaboração dos fatores de agregação de plaquetas e pró-coagulantes do tumor ou de seus produtos necróticos (Capítulo 3).

O curso clínico do carcinoma pancreático é rapidamente progressivo e aflitivamente breve. Menos de 20% dos cânceres pancreáticos são ressecáveis por ocasião do diagnóstico. Reconhece-se que há uma necessidade profunda de biomarcadores capazes de detectar os cânceres pancreáticos iniciais e potencialmente curáveis. Embora os níveis séricos de muitas enzimas e antígenos (p. ex., antígeno carcinoembrionário e CA19-9) estejam elevados, esses marcadores não são específicos nem sensíveis o suficiente para serem úteis em uma triagem. Várias técnicas de imagem, como a ultrassonografia endoscópica e as tomografias computadorizadas (CT) de alta resolução, ajudam na investigação de casos em que se suspeita de câncer, mas não são tão úteis como testes de triagem.

RESUMO

Neoplasias Pancreáticas

- O câncer pancreático provavelmente surge de lesões precursoras não invasivas (mais comumente chamadas NIPans) e se desenvolve pelo acúmulo progressivo de mutações características dos oncogenes (p. ex., *KRAS*) e genes supressores de tumor (p. ex.,*CKDN2A/p16*, *TP53* e *SMAD4*).
- Tipicamente, essas neoplasias são adenocarcinomas ductais que produzem intensa resposta desmoplásica.
- A maioria dos cânceres pancreáticos é diagnosticada em estágio avançado, o que justifica a alta taxa de mortalidade.
- A icterícia obstrutiva é uma característica do carcinoma da cabeça do pâncreas. Muitos pacientes também enfrentam dor debilitante.

BIBLIOGRAFIA

Chen JM, Ferec C: Chronic pancreatitis: genetics and pathogenesis. Annu Rev Genomics Hum Genet 10:63, 2009. *[A comprehensive review on the basic science aspects of chronic pancreatitis, including genetic causes.]*

DiMagno MJ, DiMagno EP: Chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol 25:454, 2009. *[A clinically oriented review on the natural history and management of chronic pancreatitis.]*

Hidalgo M: Pancreatic cancer. N Engl J Med 362:1605, 2010. *[An outstanding clinically oriented update on pancreatic cancer, including newly emerging molecular targets for therapy.]*

Matthaei H, et al: Cystic precursors to invasive pancreatic cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 8:141, 2011. *[A comprehensive review on pancreatic cysts and their clinical relevance.]*

Sand J, Nordback I: Acute pancreatitis: risk of recurrence and late consequences of the disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 6:470, 2009. *[An outstanding review on the late complications of acute pancreatitis, such as pseudocysts, and the progression to chronic pancreatic insufficiency.]*

Sugumar A, Chari ST: Autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol 26:1368, 2011. *[An excellent update on this newly emerging form of chronic pancreatitis, including a discussion of the major subtypes.]*

Vincent A, Herman J, Schulick R, et al: Pancreatic cancer. Lancet 378:607, 2011. *[A state of the art clinical and pathologic review on pancreatic cancer.]*

Yadav D, Whitcomb DC: The role of alcohol and smoking in pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7:131, 2010. *[An excellent review on the pathogenesis of pancreatitis in the setting of alcohol and nicotine exposure, including the contribution of genetic susceptibility.]*

Página deixada intencionalmente em branco

CAPÍTULO

17 Sistema Genital Masculino e Trato Urinário Inferior

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

PÊNIS

Malformações

As mais comuns malformações do pênis incluem as anormalidades na localização do orifício uretral distal, denominadas *hipospádia* e *epispádia*. Na mais comum delas, a *hipospádia*, a abertura anormal da uretra ocorre na parte ventral do pênis, em qualquer lugar ao longo do eixo. Esse orifício uretral anômalo às vezes é constrito, o que resulta na obstrução do trato urinário e no aumentado risco de infecções a ele relacionadas. Essa anormalidade acomete um em cada 300 meninos nascidos e pode estar associada a outras anomalias congênitas, como hérnia inguinal e testículos não descidos. Na *epispádia*, o orifício uretral anormal está localizado na parte dorsal do pênis.

Lesões Inflamatórias

Balanite e *balanopostite* referem-se à inflamação local da glande e do prepúcio que a cobre, respectivamente. Entre os agentes mais comuns estão *Candida albicans*, bactérias anaeróbicas, *Gardnerella* e bactériaspiogênicas. A maioria dos casos ocorre como consequência da falta de higiene local adequada nos homens incircuncisos, que promove o acúmulo de *esmegma* (células epiteliais descamadas, suor e debris), que age como irritante local. A *fimose* representa uma condição em que o prepúcio não consegue ser facilmente retraído sobre a glande. Embora a fimose possa ocorrer como anomalia congênita, a maioria dos casos se dá a partir da cicatrização do prepúcio depois de episódios de balanopostite.

Neoplasias

Mais de 95% das neoplasias do pênis surgem no epitélio escamoso. Nos Estados Unidos, os carcinomas de células escamosas do pênis são relativamente incomuns; representam cerca de 0,4% de todos os cânceres em pessoas do sexo masculino. Nos países em desenvolvimento, entretanto, as taxas desse tipo de carcinoma são mais altas. A maioria dos casos é de pacientes incircuncisos acima dos 40 anos de idade. Vários fatores têm sido apontados na patogenia do carcinoma das células escamosas peniano, entre eles a má higiene local (com a consequente exposição a potenciais carcinógenos no esmegma), o fumo e a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), particularmente o dos tipos 16 e 18.

O carcinoma de células escamosas in situ *peniano* (*doença de Bowen*) ocorre em homens incircuncisos mais velhos e se apresenta, macroscopicamente, como uma placa solitária no corpo do pênis. Um exame histológico revela células morfologicamente malignas em toda a epiderme, sem qualquer invasão do estroma subjacente (Fig. 17-1). Ele dá origem ao carcinoma escamoso infiltrante em aproximadamente 10% dos pacientes.

O carcinoma celular escamoso invasivo do pênis aparece como lesão papular, crostosa e acinzentada, mais comumente na glande ou no prepúcio. Em muitos casos, a infiltração do tecido estromal subjacente produz lesão ulcerada e endurecida com margens irregulares (Fig. 17-2). Histologicamente, é um típico carcinoma de células escamosas queratinizante. O prognóstico está relacionado com o estágio do tumor. Com lesões localizadas, a taxa de sobrevivência em cinco anos é de 66%, ao passo que as metástases para os linfonodos inguinais arrastam essa taxa para 27%. *O carcinoma verrucoso* é uma variante do carcinoma

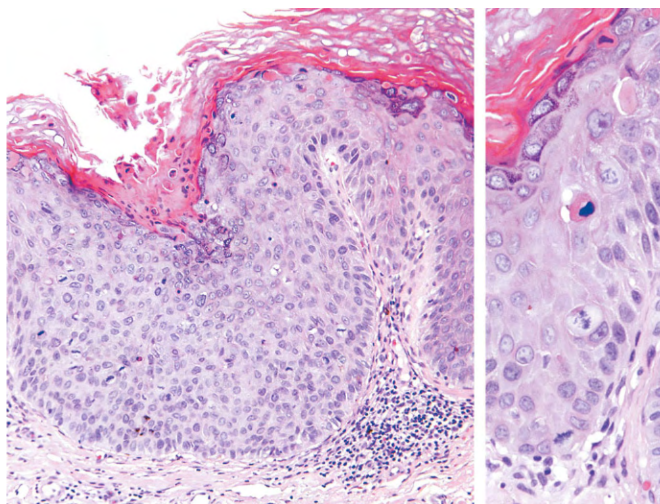


Figura 17-1 Carcinoma *in situ* (doença de Bowen) do pênis. O epitélio acima da membrana basal intacta exibe maturação e desorganização retardada (*esquerda*). A ampliação maior (*direita*) exibe várias figuras mitóticas, algumas acima da camada basal;célula disqueratótica e pleomorfismo nuclear.

escamoso caracterizada pela arquitetura papilar, com quase nenhuma atipia citológica e com margens profundas e arredondadas. Os carcinomas verrucosos são localmente invasivos, mas não se metastatizam.

RESUMO

Lesões do Pênis

- O carcinoma das células escamosas e suas lesões precursoras são as lesões penianas mais importantes. Muitas estão associadas a infecção pelo HPV.
- O carcinoma das células escamosas ocorre na glande ou no eixo do pênis como lesão infiltrante ulcerada que pode se espalhar para os linfonodos inguinais, mas raramente para locais distantes. A maioria dos casos ocorre em homens incircuncisos.
- Outros distúrbios penianos importantes incluem anormalidades congênitas relacionadas com a posição do orifício distal da uretra (epispádia, hipospádia) e com distúrbios inflamatórios (balanite, fimose).

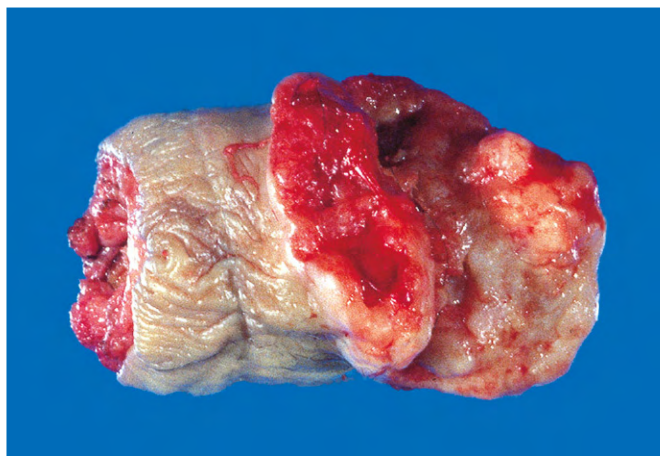


Figura 17-2 Carcinoma do pênis. A glande está deformada por uma massa infiltrante ulcerada.

ESCROTO, TESTÍCULO E EPIDÍDIMO

A pele do escroto pode ser afetada por diversos processos inflamatórios, incluindo infecções fúngicas locais e dermatoses sistêmicas. As neoplasias do saco escrotal são incomuns. O *carcinoma de células escamosas*, a mais comum delas, é de interesse histórico porque representa a primeira malignidade humana associada às influências ambientais. Ela data da observação feita por *Sir* Percival Pott da alta incidência dessa doença em limpadores de chaminés. O decreto subsequente emitido pela Chimney Sweeps Guild segundo o qual os seus membros deveriam se banhar diariamente se tornou uma das mais bem-sucedidas medidas de saúde pública para a prevenção do câncer. Vários distúrbios não relacionados com os testículos e com o epidídimo também podem causar aumento do escroto. A *hidrocele*, a causa mais comum do aumento escrotal, ocorre em decorrência do acúmulo de fluido seroso dentro da túnica vaginal. Ela pode surgir como resposta às infecções ou aos tumores vizinhos ou pode ser idiopática. É prontamente distinguida de uma coleção de pus, linfa ou sangue ao se permitir que um raio de luz a atravesse (transluminescência). O acúmulo de sangue ou de fluido linfático dentro da túnica vaginal, respectivamente denominados *hematocele* e *quilocele*, também pode causar aumento testicular. Em casos extremos de obstrução linfática causados, por exemplo, por filariose, o escroto e as extremidades inferiores podem aumentar grotescamente, condição denominada *elefantíase*.

Criptorquidia e Atrofia Testicular

A criptorquidia representa uma *falha na descida do testículo* para o escroto. Normalmente, os testículos descem da cavidade abdominal para a pélvis em torno do terceiro mês de gestação e seguem para o escroto pelos canais inguinais durante os dois últimos meses de vida intrauterina. O diagnóstico só é estabelecido com certeza depois de um ano do nascimento, particularmente em bebês prematuros, pois a descida do testículo para o escroto nem sempre está completa por ocasião do nascimento. A criptorquidia afeta 1% da população masculina. Essa condição é bilateral em aproximadamente 10% dos pacientes afetados. Na vasta maioria dos casos, a causa dessa doença é desconhecida. Uma vez que os testículos não descidos se atrofiam, a criptorquidia bilateral causa esterilidade. Contudo, mesmo a criptorquidia unilateral pode estar associada a atrofia da gônada contralateral não descida e, portanto, também pode levar a esterilidade. Além da infertilidade, a falha da descida está associada a um risco aumentado em 3-5 vezes de desenvolver *câncer testicular*. Pacientes com criptorquidia unilateral também estão sujeitos a um risco aumentado de desenvolver câncer no testículo normal contralateral, o que sugere que alguma anormalidade intrínseca, em vez de uma simples falha de descida, seja responsável pelo aumentado risco de câncer. A alocação cirúrgica do testículo não descido no escroto (orquiopexia) antes da puberdade diminui a probabilidade de atrofia e reduz, mas não elimina, o risco de câncer e de infertilidade.

O testículo criptorquídeo pode ter tamanho normal na infância, mas geralmente apresenta algum grau de atrofia quando chega a puberdade. A evidência microscópica da atrofia tubular é nítida aos 5-6 anos de idade, e a hialinização se apresenta durante a puberdade. Focos de *neoplasia das células germinativas intratubulares* (discutidas adiante) podem estar presentes em testículos criptorquídeos e são prováveis precursores subsequentes dos tumores das células germinativas. Alterações atróficas

similares àquelas dos testículos criptorquídeos podem ser causadas por vários outros danos, incluindo isquemia crônica, trauma, irradiação e quimioterapia antineoplásica, assim como condições associadas à elevação crônica dos níveis de estrogênio (p.ex., cirrose). A neoplasia das células germinativas intratubulares, contudo, não é uma característica dessas condições.

RESUMO

Criptorquidia

- A criptorquidia é a descida incompleta do(s) testículo(s) do abdome para o escroto e ocorre em cerca de 1% dos meninos com um ano de idade.
- A criptorquidia bilateral ou, em alguns casos, a unilateral está associada a atrofia tubular e esterilidade.
- O testículo criptorquídeo tem um risco 3-5 vezes maior de desenvolver câncer testicular, que surge a partir de focos de neoplasia das células germinativas intratubulares nos túbulos atróficos. A orquiopexia reduz o risco de esterilidade e câncer.

Lesões Inflamatórias

As lesões inflamatórias dos testículos são mais comuns no epidídimo do que neles próprios. Alguns dos mais importantes distúrbios inflamatórios são sexualmente transmitidos, e serão discutidos adiante neste capítulo. Outras causas da inflamação testicular incluem a epididimite não específica, a orquite, a caxumba e a tuberculose. A *epididimite e a orquite não específicas* geralmente começam como infecção primária do trato urinário que depois se espalha para os testículos por meio dos canais deferentes ou pelos linfáticos do cordão espermático. Tipicamente, o testículo envolvido fica inchado e macio, e seu exame histológico revela infiltração inflamatória predominantemente neutrofílica. A orquite é uma complicação da *infecção causada pela caxumba* em até 20% dos homens adultos infectados; raramente ocorre em crianças. Os testículos afetados são edematosos, congestos e apresentam infiltração inflamatória predominantemente linfoplasmocitária. A orquite severa da caxumba pode levar a necrose extensa, perda de epitélio dos túbulos seminíferos, atrofia tubular, fibrose e esterilidade. Várias condições, incluindo infecções e danos autoimunes, podem gerar uma inflamação granulomatosa do testículo. Destas, a *tuberculose* é a mais comum. A tuberculose testicular geralmente começa como epididimite, com o envolvimento secundário do testículo. Histologicamente, há inflamação granulomatosa e necrose caseosa idêntica àquela observada na tuberculose ativa em outros lugares.

Distúrbios Vasculares

A *torção* do cordão espermático resulta, tipicamente, na obstrução da drenagem venosa testicular enquanto deixa abertas as artérias de paredes mais resistentes e espessas, e, a menos que a torção seja aliviada, ocorrerá ingurgitamento vascular intenso e infarto venoso hemorrágico. Há dois tipos de torção testicular. A *torção neonatal* ocorre intraútero ou logo após o nascimento. Não há qualquer defeito anatômico relacionado que explique sua ocorrência. A *torção adulta* é vista tipicamente na adolescência e se manifesta com o surgimento repentino de dor testicular. Ao contrário da torção neonatal, esta resulta de um defeito anatômico bilateral que dá maior mobilidade aos testículos, o que dá origem à chamada anormalidade do badalo, que frequentemente ocorre sem qualquer dano indutor. A dor repentina que anuncia a torção pode até despertar o paciente durante o sono.

A torção constitui uma das poucas emergências urológicas. Se o testículo for acessado cirurgicamente e se o cordão puder ser destorcido manualmente dentro de aproximadamente seis horas, há boas chances de o testículo permanecer viável. Para evitar a catastrófica ocorrência de torção no testículo contralateral, o testículo não afetado é cirurgicamente fixado no escroto (orquiopexia).

Neoplasias Testiculares

As neoplasias testiculares acometem aproximadamente seis em cada 100.000 homens. Elas são os tumores mais comuns nos homens entre 15-34 anos de idade, faixa em que há um pico de incidência desse mal. Os tumores do testículo são um grupo heterogêneo de neoplasias que inclui o tumor das células germinativas e os tumores estromais do cordão sexual. Em *homens pós-púberes*, *95% dos tumores testiculares surgem das células germinativas e todos são malignos*. Em contraste, as neoplasias derivadas das células de Sertoli ou de Leydig (tumores estromais do cordão sexual) são incomuns e geralmente benignas. O foco do restante desta discussão está nos tumores das células germinativas testiculares.

A causa das neoplasias testiculares ainda é desconhecida. Elas são mais comuns em brancos do que em negros, e sua incidência tem aumentado entre a população branca nas últimas décadas. Conforme já observado, *a criptorquidia está associada a um risco 3-5 vezes maior de se desenvolver câncer* no testículo não descido, assim como ao risco aumentado de câncer no testículo contralateral normal. Um histórico de criptorquidia está presente em cerca de 10% dos casos de câncer testicular. As síndromes relacionadas ao intersexo, incluindo a síndrome da insensibilidade ao androgênio e a disgenesia gonadal, também estão associadas a uma frequência crescente do câncer testicular. O histórico familiar é importante, pois os irmãos de pacientes com tumores das células germinativas têm um risco 8-10 vezes maior, se comparados com a população em geral, presumivelmente devido aos fatores de risco herdados. O desenvolvimento do câncer em um dos testículos está associado ao risco significativamente maior de surgir neoplasia no testículo contralateral. Um isocromossomo do braço curto do cromossomo 12, o i(12p), é encontrado virtualmente em quase todos os tumores das células germinativas, independentemente do seu tipo histológico. Os genes que são desregulados por essa anormalidade cromossômica, assim como outras mutações que contribuem para a patogenia molecular dos tumores das células germinativas, são uma área de investigação contínua.

A maioria dos tumores testiculares em homens pós-púberes surge da *neoplasia intratubular de células germinativas* (lesão *in situ*). Essa lesão está presente em condições associadas a alto risco de desenvolver tumores das células germinativas (p. ex., criptorquidia, gônadas disgênicas). Em quase todos os casos, essas lesões *in situ* podem ser encontradas em todo o tecido testicular "normal" adjacente aos tumores das células germinativas.

Os tumores das células germinativas testiculares são subclassificados em seminomas e tumores não seminomatosos de células germinativas (Tabela 17-1). Os seminomas, às vezes referidos como seminomas "clássicos" para diferenciá-los dos menos comuns seminomas espermatocíticos (discutidos adiante), representam cerca de 50% das neoplasias das células germinativas testiculares. Eles são histologicamente idênticos

Tabela 17-1 Resumo dos Tumores Testiculares

Tumor	Faixa de Incidência (Anos)	Morfologia	Marcadores Tumorais
Seminoma	40-50	Ninhos de células poligonais uniformes com citoplasma claro; linfócitos no estroma	10% dos pacientes têm GCh elevada
Carcinoma embrionário	20-30	Células pleomórficas pouco diferenciadas em cordões, ninhos ou formações papilares; a maioria contém componentes celulares de tumor do saco vitelino e coriocarcinona	Negativo (carcinoma embrionário puro)
Tumor do saco vitelino	3	Células pouco diferenciadas, semelhantes às do endotélio, cúbicas ou colunares	90% dos pacientes têm AFP elevada
Coriocarcinoma	20-30	Citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto sem formação vilosa	100% dos pacientes têm GCh elevada
Teratoma	Todas as idades	Tecidos de todas as três camadas germinativas com graus variados de diferenciação	Negativo (teratoma puro)
Tumor misto	15-30	Variável, dependendo da mistura; comumente teratoma e carcinoma embrionário	90% dos pacientes têm GCh e AFP elevadas

AFP, alfa fetoproteína; GCh, gonadotrofina coriônica humana.

aos disgerminomas ovarianos e aos germinomas que ocorrem no sistema nervoso central e em outros locais extragonadais.

MORFOLOGIA

A aparência histológica dos tumores de células germinativas pode ser **pura** (isto é, composta por um único tipo histológico) ou **mista** (vista em 40% dos casos). Os **seminomas** são tumores macios, bem delimitados e branco-acinzentados que formam uma protuberância a partir da superfície de corte do testículo afetado (Fig. 17-3). Os tumores grandes podem conter focos de necrose de coagulação, geralmente sem hemorragia. Microscopicamente, os seminomas são compostos por **células grandes, uniformes e com limites bem definidos, com citoplasma claro e rico em glicogênio, e núcleos arredondados com nucléolos evidentes** (Fig. 17-4). As células geralmente estão dispostas em pequenos lóbulos com septos fibrosos interpostos. Uma infiltração linfocítica geralmente está presente e pode, às vezes, encobrir as células neoplásicas. Os seminomas podem, também, ser acompanhados por uma reação granulomatosa maldefinida. Em cerca de 15% dos casos, os sinciciotrofoblastos estão presentes e são a fonte das concentrações minimamente elevadas de GCh sérica encontradas em alguns homens com seminoma puro. Sua presença não tem qualquer relação com o prognóstico.

Embora esteja relacionado com o seminoma pelo nome, o **seminoma espermatocítico** é uma entidade histológica e clínica diferente. Comparado com outros tumores testiculares, é um tumor incomum que acomete indivíduos muito mais velhos, geralmente acima de 65 anos de idade. Em contraste com os seminomas clássicos, os seminomas espermatocíticos não apresentam infiltrações linfocíticas, granulomas e sinciciotrofoblastos. Não são misturados com outros tumores das células germinativas, não estão associados a neoplasia das células germinativas intratubulares e não se metastatizam. O tumor geralmente é composto por células poligonais de tamanho variável que são organizadas em nódulos ou ninhos.

Os **carcinomas embrionários** são massas invasivas e maldefinidas que contêm focos de hemorragia e necrose (Fig. 17-5). As lesões primárias podem ser pequenas, mesmo em pacientes com metástases sistêmicas. As células tumorais são **grandes e de aparência primitiva, com citoplasma**



Figura 17-3 Seminoma do testículo aparecendo como massa bem circunscrita, pálida, carnosa e homogênea.

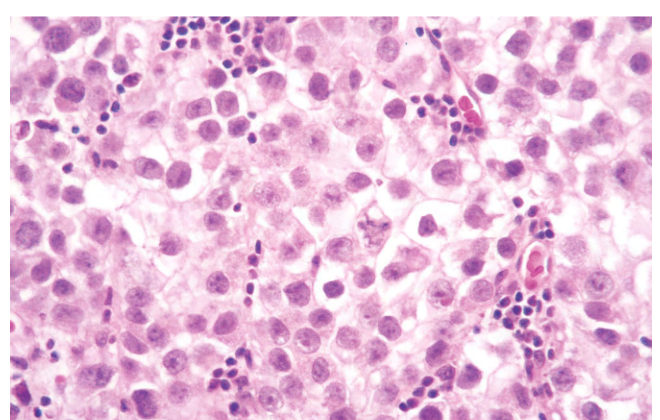


Figura 17-4 Seminoma do testículo. O exame microscópico revela células grandes com bordas distintas, núcleos pálidos, nucléolos proeminentes e esparsa infiltração linfocítica.

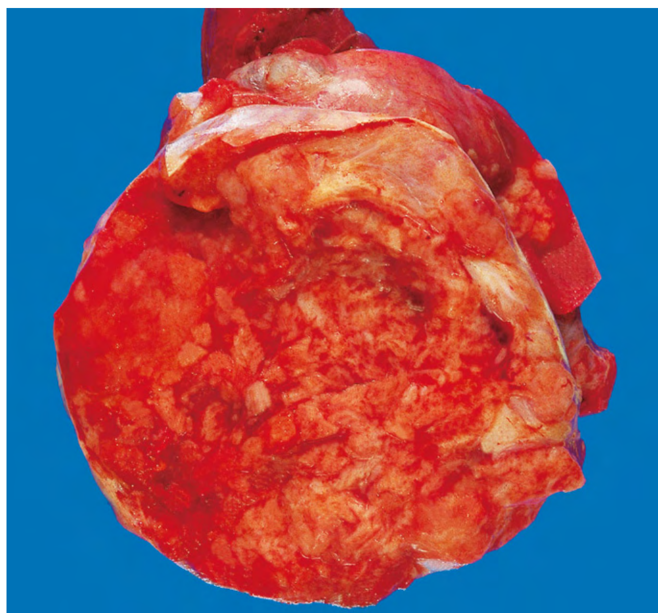


Figura 17-5 Carcinoma embrionário. Em contraste com o seminoma ilustrado na Figura 17-3, esse tumor é uma massa hemorrágica.

basofílico, bordas indistintas e núcleos grandes com nucléolos proeminentes. As células neoplásicas podem estar dispostas em ninhos sólidos e indiferenciados ou conter estruturas glandulares primitivas e papilas irregulares (Fig. 17-6). Na maioria dos casos, células características de outros tumores celulares germinativos (p. ex., tumor do saco vitelino, teratoma, coriocarcinoma) estão misturadas com as áreas embrionárias. Os carcinomas embrionários puros representam somente 2-3% de todos os tumores das células germinativas testiculares.

Os **tumores do saco vitelino** são as neoplasias testiculares mais comuns em crianças com menos de três anos de idade; nesse grupo, eles têm prognóstico muito bom. Em adultos, os tumores do saco vitelino são frequentemente vistos misturados com o carcinoma embrionário. Macroscopicamente, esses tumores são frequentemente grandes e podem estar bem delimitados. O exame histológico revela células epiteliais cúbicas baixas e epiteliais colunares que formam microcistos, padrões trancados (reticulares) cribriformes, ninhos, glândulas e papilas (Fig. 17-7). Um traço distintivo é a presença de estruturas semelhantes a glomérulos, os chamados corpos de **Schiller-Duvall**. Os tumores geralmente contêm glóbulos hialinos eosinofílicos nos quais a α-fetoproteína (AFP) e α_1-antitripsina podem ser demonstradas por meio de técnicas de imuno-histoquímica. Como mencionado adiante, a AFP também pode ser detectada no sangue.

Os **coriocarcinomas** são tumores nos quais as células germinativas neoplásicas pluripotenciais se diferenciam ao longo do revestimento **trofoblástico**. Macroscopicamente, os tumores primários são frequentemente lesões neoplásicas pequenas, mesmo aqueles com metástases sistêmicas. O exame microscópico revela que os coriocarcinomas são compostos por ninhos de células cúbicas pequenas misturadas com grandes células sinciciais eosinofílicas (ou cobertas por elas), que contêm múltiplos núcleos escuros e pleomórficos, representando, respectivamente, as diferenciações **citotrofoblástica** e **sinciciotrofoblástica** (Fig. 17-8). A GCh nos sinciciotrofoblastos

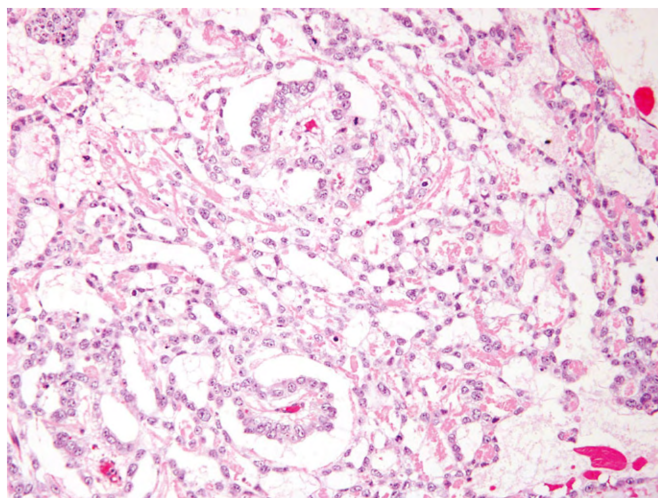


Figura 17-7 Tumor do saco vitelino exibindo áreas frouxas de tecido microcístico e estruturas papilares semelhantes a um glomérulo em desenvolvimento (corpos de Schiller-Duval).

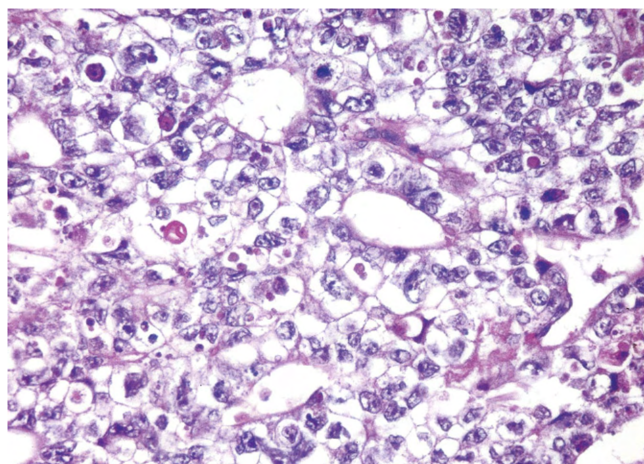


Figura 17-6 Carcinoma embrionário. Observe os ninhos de células indiferenciadas e as estruturas primitivas semelhantes a glândulas. Os núcleos são grandes e hipercromáticos.

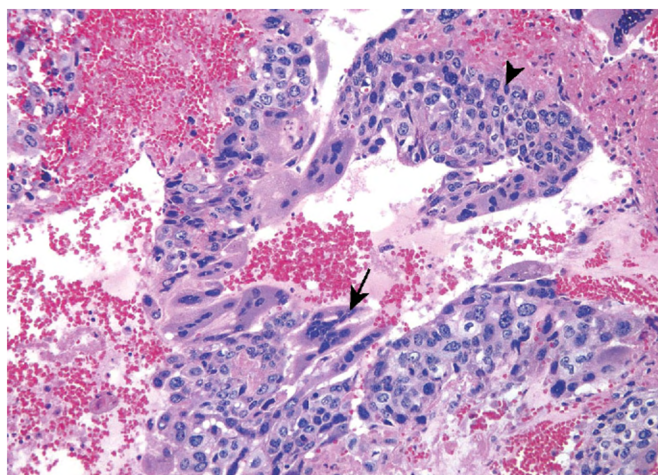


Figura 17-8 Coriocarcinoma. Tanto as células citrofoblásticas com núcleos centrais (*cabeça de seta, canto superior direito*) quanto as células sinciciotrofoblásticas com múltiplos núcleos escuros encerrados em citoplasma eosinofílico (*setas, centro*) estão presentes. Hemorragia e necrose são proeminentes.

pode ser identificada pela coloração imuno-histoquímica e se apresenta elevada no sangue.

Os **teratomas** são tumores em que as células germinativas neoplásicas se diferenciam ao longo das linhas de células somáticas. Esses tumores formam massas firmes que frequentemente contêm cistos e áreas reconhecíveis de cartilagem na superfície do corte. Eles podem ocorrer em qualquer idade, da infância à vida adulta. As formas puras de teratoma são bastante comuns em bebês e crianças. Em termos de frequência, é a segunda e está atrás apenas dos tumores do saco vitelino. Em adultos, os teratomas puros são raros e constituem 2-3% dos tumores das células germinativas; assim como os carcinomas embrionários, a maioria deles é vista em combinação com outros tipos histológicos. Os teratomas são compostos por uma coleção complexa e heterogênea de células diferenciadas ou de estruturas organoides, como tecido neural, feixes musculares, ilhas de cartilagem, conglomerados de epitélio escamoso, estruturas reminiscentes da glândula tireoide, epitélio brônquico e trechos de parede intestinal ou da substância cerebral, tudo integrado em um estroma fibroso ou mixoide (Fig. 17-9). Os elementos podem ser maduros (à semelhança de vários tecidos de um adulto) ou imaturos (que compartilham traços histológicos com os tecidos fetais ou embrionários). Em homens pré-púberes, os teratomas são tipicamente benignos, ao passo que, nos pós-púberes, são malignos e capazes de gerar metástases, independentemente do tipo de elementos (se maduros ou imaturos) de que são compostos.

Os cistos dermoides e os epidermoides, comuns no ovário (Capítulo 18), são raros no testículo. Esses tumores não deveriam ser considerados teratomas, já que são uniformemente benignos, independentemente da idade do paciente.

Raramente, os tumores de células não germinativas podem surgir em um teratoma—fenômeno referido como “teratoma com transformação maligna”. Essas neoplasias podem assumir a forma de um foco de carcinoma de células escamosas, de um adenocarcinoma secretor de mucina ou de um sarcoma. A importância das malignidades das células não germinativas em um teratoma é que, quando o componente celular não germinativo se espalha para fora do testículo, ele não responde à quimioterapia; assim, a única esperança de cura reside na possibilidade de resseção das metástases.

Aspectos Clínicos

Os pacientes com neoplasias das células germinativas testiculares apresentam, muito frequentemente, uma *massa testicular indolor* que (ao contrário dos crescimentos causados pela hidrocele) não é translúcida. A biópsia de uma neoplasia testicular está associada ao risco de derramamento do tumor, o que tornaria necessária a excisão da pele escrotal além da orquiectomia. Consequentemente, o manejo-padrão de uma massa testicular sólida é a orquiectomia radical, baseada na presunção de malignidade. Na ausência de lesão testicular palpável, alguns tumores, especialmente as

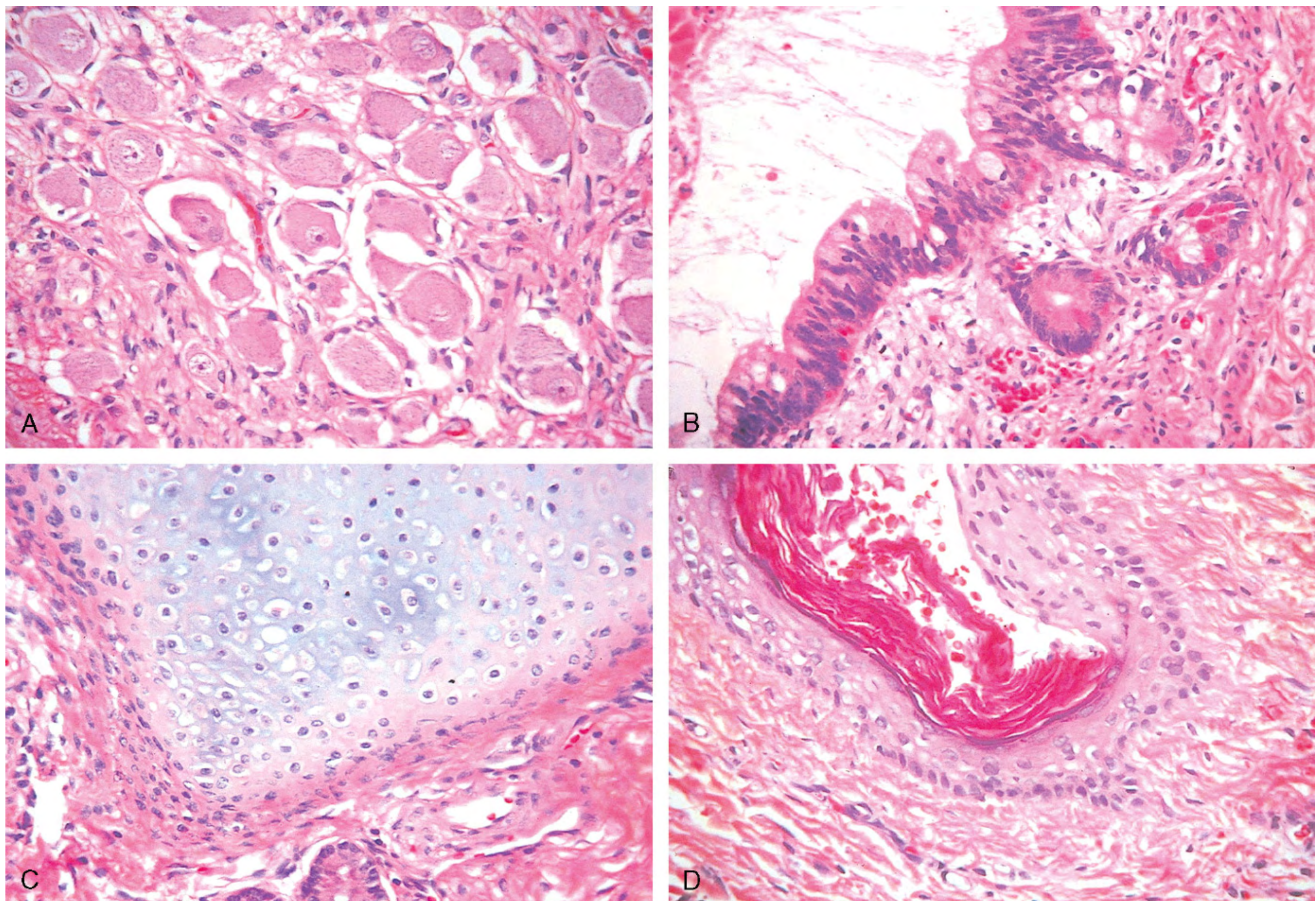


Figura 17-9 Teratoma. Os teratomas testiculares contêm células maduras de revestimento endodérmico, mesodérmico e ectodérmico. **A-D,** Quatro campos diferentes do mesmo espécime tumoral contêm elementos (**A**): neurais (ectodérmico), (**B**): glandulares (endodérmico), (**C**): cartilaginosos (mesodérmico) e (**D**): epiteliais escamosos.

neoplasias das células germinativas não seminomatosas, podem ter se metastatizado amplamente por ocasião do diagnóstico.

Os seminomas e os tumores não seminomatosos diferem quanto ao comportamento e curso clínicos. *Os seminomas geralmente permanecem confinados no testículo* por longos intervalos e podem alcançar um tamanho considerável antes do diagnóstico. As metástases são mais comumente encontradas nos linfonodos ilíacos e para-aórticos, particularmente na região lombar superior. Metástases hematogênicas ocorrem tardiamente no curso da doença. Em contraste, *as neoplasias das células germinativas não seminomatosas tendem a se metastatizar mais cedo*, tanto por via linfática quanto hematogênica. As metástases hematogênicas são mais comuns no fígado e nos pulmões. As lesões metastáticas podem ser idênticas ao tumor testicular primário ou conter elementos de outros tumores das células germinativas.

A análise dos *marcadores tumorais* secretados pelos tumores das células germinativas é duplamente importante: esses marcadores (resumidos na Tabela 17-1 com alguns aspectos clínicos e morfológicos importantes) são úteis no diagnóstico, mas têm o papel muito mais valioso de acompanhar a resposta dos tumores à terapia depois de o diagnóstico ser estabelecido. A gonadotrofina coriônica humana (GCh) está sempre elevada em pacientes com cariocarcinoma e, como já notado, pode estar minimamente elevada em pessoas com outros tumores das células germinativas que contêm células sinciciotrofoblásticas sem citotrofoblastos. A α-fetoproteína (AFP) aumentada no contexto de neoplasia testicular indica um componente do tumor do saco vitelino. Os níveis de lactato desidrogenase (LDH) estão relacionados com a massa tumoral.

O tratamento das neoplasias das células germinativas testiculares é uma história de sucesso de uma terapia extraordinária. Embora aproximadamente 8.000 novos casos desse câncer surjam por ano nos Estados Unidos, a expectativa é de que menos de 400 homens morram da doença. De fato, depois de ser tratado de um câncer testicular amplamente metastático, Lance Armstrong venceu a fatigante corrida de bicicleta *Tour de France* sete vezes! O seminoma, que é extremamente radiossensível e tende a permanecer localizado por longos períodos, tem o melhor prognóstico. Mais de 95% dos pacientes com a doença em estágio inicial podem ser curados. Entre os tumores das células germinativas não seminomatosas, o subtipo histológico não influencia significativamente o prognóstico e, por isso, eles são tratados como um grupo. Cerca de 90% dos pacientes alcançam a remissão completa com quimioterapia agressiva, e a maioria é curada. O coriocarcinoma puro apresenta prognóstico sombrio. Contudo, quando é o componente menor de um tumor das células germinativas misto, o prognóstico não é tão adversamente afetado. Em todos os tumores testiculares, a recorrência, tipicamente na forma de metástases distantes, geralmente ocorre em um período de até dois anos após o tratamento.

RESUMO

Tumores Testiculares

- Os tumores testiculares são a causa mais comum do aumento indolor do testículo. Eles ocorrem com frequência aumentada em associação com testículos não descidos e com a disgenesia testicular.
- As células germinativas são a fonte de 95% dos tumores testiculares. O restante surge das células de Sertoli ou das de Leydig. Os tumores das células germinativas podem ser compostos por um único padrão histológico (60% dos casos) ou por um padrão misto (40%).
- Os mais comuns padrões histológicos "puros" dos tumores das células germinativas são o seminoma, o carcinoma embrionário, os tumores do saco vitelino, o coriocarcinoma e o teratoma. Os tumores mistos contêm mais de um elemento, mais comumente o carcinoma embrionário, o teratoma e o tumor do saco vitelino.
- Clinicamente, os tumores das células germinativas testiculares são divididos em dois grupos: seminomas e tumores não seminomatosos. Os seminomas permanecem confinados no testículo por um longo tempo e se espalham principalmente para os linfonodos para-aórticos — a disseminação para áreas distantes é rara. Os tumores não seminomatosos tendem a se espalhar mais cedo pelos vasos linfáticos e também pelos sanguíneos.
- A GCh é produzida pelos sinciciotrofoblastos e está sempre elevada nos pacientes com coriocarcinomas e naqueles com seminomas que contêm sinciciotrofoblastos. A AFP fica elevada quando há um componente do tumor do saco vitelino.

PRÓSTATA

A próstata pode ser dividida em várias regiões biologicamente distintas, e as mais importantes delas são as zonas periférica e de transição (Fig. 17-10). Os tipos de lesões proliferativas são diferentes em cada região. Por exemplo, a maioria das *lesões hiperplásicas* surge na região mais interna da zona de transição, ao passo que a maioria dos *carcinomas* (entre 70-80%) surge nas zonas periféricas. A próstata normal contém glândulas com duas camadas de células: uma camada de célula basal plana e uma sobrejacente de célula secretora colunar. O estroma que envolve a próstata contém uma mistura de músculo liso e tecido fibroso. Ela é acometida por distúrbios infecciosos, inflamatórios, hiperplásicos e neoplásicos, dos quais o câncer de próstata é, de longe, o mais importante clinicamente.

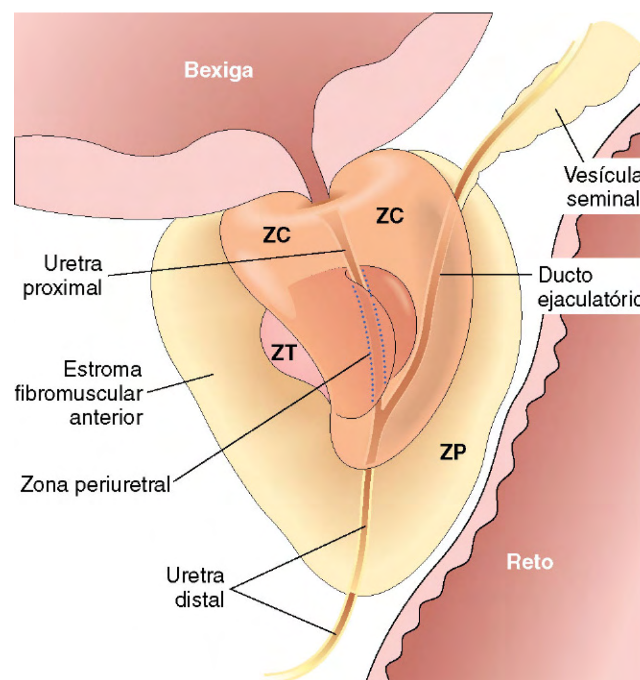


Figura 17-10 Próstata adulta. A próstata normal contém várias regiões distintas, entre elas a zona central (ZC), a zona periférica (ZP), a zona transicional (ZT) e uma zona periuretral. A maioria dos carcinomas surge nas glândulas periféricas do órgão e frequentemente é palpável durante exame de toque retal. A hiperplasia nodular, em contraste, surge nas glândulas situadas mais no centro e é mais suscetível de causar obstrução urinária em sua fase inicial do que o carcinoma.

Prostatite

A prostatite é dividida em quatro categorias: (1) *prostatite bacteriana aguda* (2- 5% dos casos), causada pelos mesmos organismos associados às infecções agudas do trato urinário; (2) *prostatite bacteriana crônica* (2-5% dos casos), também causada por uropatógenos comuns; (3) *prostatite crônica não bacteriana*, ou *síndrome da dor pélvica crônica* (90-95% dos casos), em que, apesar da presença dos sintomas locais, nenhum uropatógeno é identificado; (4) *prostatite inflamatória assintomática* (taxa de incidência desconhecida), associada à identificação incidental de leucócitos nas secreções prostáticas sem uropatógenos.

A próstata de homens com sintomas de prostatite crônica ou aguda geralmente não é submetida a biópsia, já que o que se encontra geralmente não é específico nem útil no manejo dos pacientes. A exceção está em pacientes com prostatite granulomatosa, em que uma etiologia específica pode ser estabelecida. Nos Estados Unidos, a causa mais comum é a instilação do bacilo de Calmette-Guérin (BCG) dentro da bexiga para tratamento do câncer da bexiga superficial. O BCG é uma cepa atenuada do bacilo da tuberculose que produz uma imagem histológica na próstata indistinguível da de tuberculose. A tuberculose prostática disseminada é rara no Ocidente. A prostatite granulomatosa fúngica tipicamente só é vista nos hospedeiros imunocomprometidos. A prostatite granulomatosa não específica é relativamente comum e representa uma reação às secreções dos ductos prostáticos e acinares rotos. Os granulomas prostáticos pós-cirúrgicos também podem ser vistos.

Aspectos Clínicos

Clinicamente, a *prostatite bacteriana aguda* está associada a febre, calafrios e disúria, e pode ser complicada por sepse. No exame retal, a próstata é intensamente macia e esponjosa. A *prostatite bacteriana crônica* geralmente está associada a infecções recorrentes do trato urinário intercaladas por períodos assintomáticos. Pode também manifestar-se por meio de dor na parte inferior do dorso, disúria e desconforto perineal e suprapúbico. Tanto a prostatite bacteriana aguda quanto a crônica são tratadas com antibióticos. O diagnóstico da *prostatite não bacteriana crônica* (síndrome da dor pélvica crônica) é difícil. Requer o enquadramento do paciente no Índice de Sintomas da Prostatite Crônica do NIH, o exame de toque retal, urinálise, coleta sequencial de urina e fluido prostático antes, durante e depois de massagear a próstata. Essa técnica de coleta de amostras previne a contaminação proveniente da bexiga e da uretra, e é usada para documentar a inflamação prostática (pela presença de leucócitos) na ausência de infecção. Não há qualquer terapia comprovada para a síndrome da dor pélvica crônica.

RESUMO

Prostatite

- A prostatite bacteriana pode ser aguda ou crônica. O microrganismo responsável é geralmente a *E. coli* ou outro bastonete gram-negativo.
- A prostatite não bacteriana crônica (também conhecida como síndrome da dor pélvica crônica), embora compartilhe a sintomatologia com a prostatite bacteriana crônica, é de etiologia desconhecida e não responde a antibióticos.
- A prostatite granulomatosa tem etiologia multifatorial, tanto com elementos infecciosos quanto com não infecciosos.

Hiperplasia Prostática Benigna (Hiperplasia Nodular)

A *hiperplasia prostática benigna* (HPB) é uma anormalidade extremamente comum. Ela acomete um número significativo de homens a partir dos 40 anos de idade. Sua frequência aumenta progressivamente com a idade, e alcança 90% na oitava década de vida. A HPB é caracterizada pela proliferação tanto de elementos estromais quanto de epiteliais, com o resultante crescimento da glândula e, em alguns casos, obstrução urinária. Embora a causa da HPB ainda não seja plenamente compreendida, está claro que o *crescimento excessivo (dependente do androgênio) dos elementos glandular e estromal tem papel central.* A HPB não acomete homens castrados antes do estabelecimento da puberdade ou homens com doenças genéticas que bloqueiam a atividade do androgênio. A di-hidrotestosterona (DHT), o mediador definitivo do crescimento prostático, é sintetizada na próstata a partir da testosterona circulante pela ação da enzima 5α-redutase, tipo 2. A DHT se liga aos receptores do androgênio nuclear, que regulam a expressão de genes que sustentam o crescimento e a sobrevivência do epitélio prostático e das células estromais. Embora a testosterona também possa ligar-se aos receptores de androgênio e estimular o crescimento, a DHT é 10 vezes mais potente. Os sintomas clínicos da obstrução do trato urinário inferior causada pelo aumento prostático podem também ser exacerbados pela contração do músculo prostático liso mediada pelos receptores α_1-adrenérgicos.

MORFOLOGIA

A HPB ocorre quase sempre na zona transicional interna da próstata. A próstata afetada fica aumentada, pesa tipicamente 60-100g e contém muitos nódulos bem circunscritos que causam protrusão na superfície de corte (Fig. 17-11). Os nódulos podem conter espaços císticos que correspondem aos elementos glandulares dilatados ou ser sólidos. A uretra é geralmente comprimida pelos nódulos hiperplásicos, que deixam apenas uma estreita fenda de passagem. Em alguns casos, os elementos glandulares e estromais hiperplásicos que ficam bem abaixo do epitélio da uretra intraprostática proximal podem projetar-se no lúmen da bexiga como massa pedunculada e produzir obstrução uretral do tipo de uma válvula em bola.

Microscopicamente, os nódulos hiperplásicos são compostos por proporções variáveis de elementos glandulares proliferativos e estroma fibromuscular. As glândulas hiperplásicas são revestidas por células epiteliais colunares altas e uma camada periférica de células basais planas (Fig. 17-12). Os lúmens glandulares geralmente contêm material denso de secreção proteica conhecido como **corpos amiláceos**.

Aspectos Clínicos

As manifestações clínicas da hiperplasia prostática ocorrem apenas em cerca de 10% dos homens com evidências patológicas de HPB. Como a HPB envolve preferencialmente as porções internas da próstata, as manifestações mais comuns estão relacionadas com a *obstrução do trato urinário inferior*, frequentemente na forma de dificuldade de iniciar o fluxo de urina (hesitação) e com a interrupção intermitente do fluxo urinário durante a micção. Esses sintomas são frequentemente acompanhados por urgência e frequência urinárias, e nictúria, indicadores de irritação da bexiga. Sintomas similares também podem surgir como consequência da estenose uretral ou da

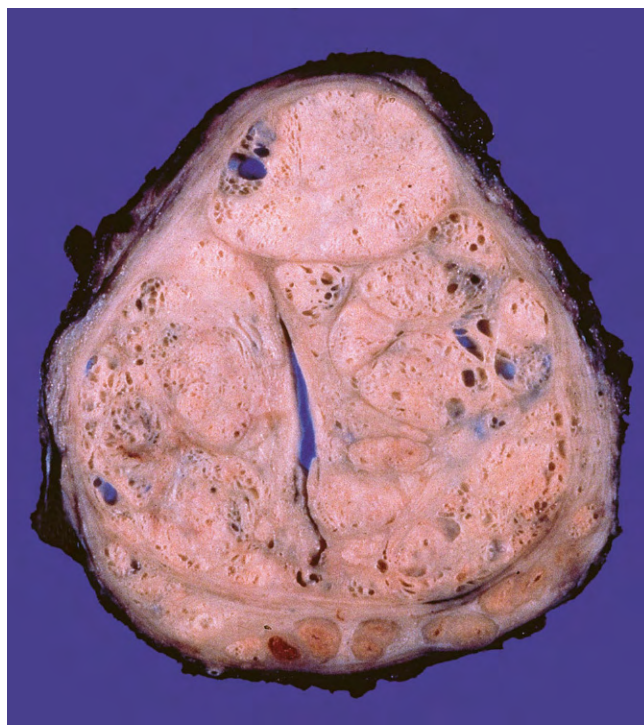


Figura 17-11 Hiperplasia prostática nodular. Nódulos bemdefinidos comprimem a uretra em direção ao lúmen e deixam apenas uma fenda.

debilitada contratilidade do músculo detrusor vesical em homens e mulheres. A presença de urina residual na bexiga causada por obstrução crônica aumenta o risco de infecções do trato urinário. Em alguns homens afetados, a HPB leva à completa obstrução urinária e, na falta do tratamento apropriado, à hidronefrose (Capítulo 13). O tratamento inicial é farmacológico, com o uso de agentes terapêuticos direcionados que inibem a formação de DHT (Finestride®) ou que relaxam o músculo liso, bloqueando os receptores alfa adrenérgicos (Flomax®). Várias técnicas cirúrgicas estão reservadas para os casos severamente sintomáticos que resistem à terapia farmacológica.

RESUMO

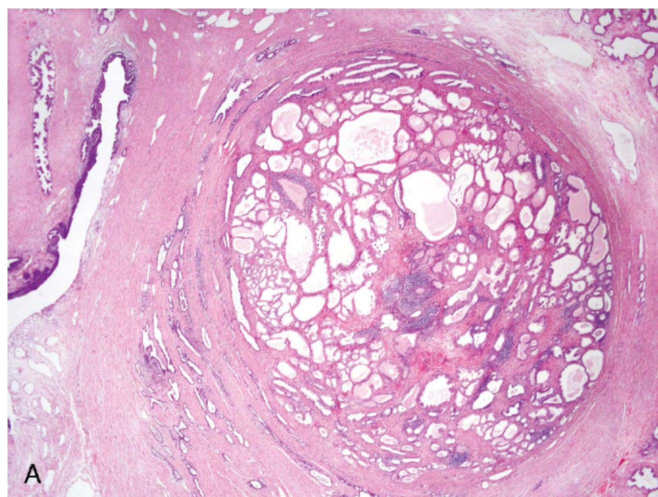
Hiperplasia Prostática Benigna

- A HPB é caracterizada pela proliferação de elementos estromais e glandulares benignos. A DHT, um androgênio derivado da testosterona, é o estimulador hormonal mais importante para a proliferação.
- A HPB afeta, mais comumente, a zona periuretral interna da próstata, produzindo nódulos que comprimem a uretra prostática. Ao exame microscópico, os nódulos exibem proporções variáveis de glândulas e de estroma. As glândulas hiperplásicas são revestidas por duas camadas de células: uma camada colunar interna e uma camada externa de células basais planas.
- Os sintomas e sinais clínicos são relatados por 10% dos pacientes afetados e incluem hesitação e urgência urinárias, nictúria e fluxo urinário fraco. A obstrução crônica predispõe a infecções urinárias recorrentes. Pode ocorrer obstrução urinária aguda.

Carcinoma da Próstata

O adenocarcinoma da próstata ocorre principalmente em homens acima dos 50 anos de idade. É o tipo de câncer mais comum nos homens e foi responsável por 25% dos cânceres em homens nos Estados Unidos em 2009. Contudo, o câncer da próstata causa apenas 9% das mortes por câncer naquele país, menos do que as mortes causadas por câncer de pulmão e igual àquelas causadas por câncer colorretal. Ademais, ao longo das décadas passadas, tem havido queda significativa no número de mortes causadas pelo câncer da próstata.

Esse resultado aparentemente favorável está parcialmente relacionado com o número maior de detecções da doença por meio de triagem (descrita adiante), mas há controvérsias quanto à eficácia da triagem em salvar vidas. Esse aparente paradoxo está relacionado com a ampla variação na história natural do câncer de próstata, de doença agressiva e rapidamente fatal a doença indolor e sem importância clínica. De fato, é comum encontrar o carcinoma da próstata por acaso durante a autópsia



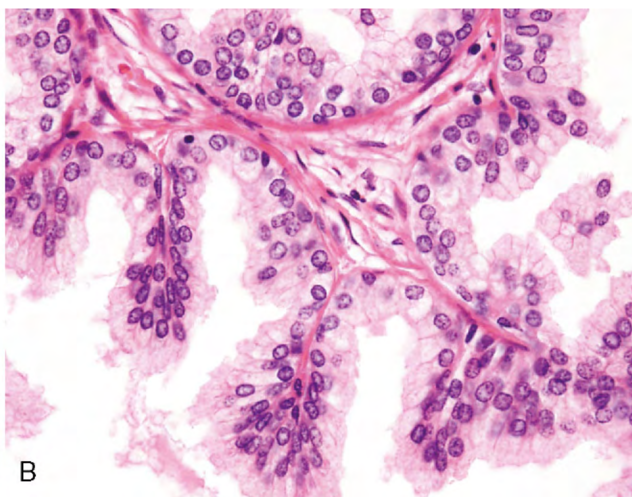


Figura 17-12 Hiperplasia nodular da próstata. **A,** A fotomicrografia no menor aumento exibe um nódulo bem demarcado à direita do campo, com uma porção da uretra vista *à esquerda*. Em outros casos de hiperplasia nodular, a nodularidade é causada predominantemente pela proliferação estromal, em vez da glandular. **B,** A fotomicrografia no maior aumento exibe a morfologia das glândulas hiperplásicas, que são grandes, com projeções papilares.

de homens que morrem de outras causas, e a quantidade de homens que morrem com o câncer da próstata é muito maior do que a de homens que morrem desse câncer. Atualmente, não é possível identificar com certeza os tumores que terão comportamento mais agressivo. Assim, enquanto alguns homens são indubitavelmente salvos pela detecção precoce e pelo tratamento do seu câncer da próstata, é igualmente certo afirmar que outros estão sendo "curados" de tumores clinicamente inconsequentes.

PATOGENIA

Observações clínicas e experiementais sugerem que os androgênios, a hereditariedade, os fatores ambientais e as mutações somáticas adquiridas desempenham papéis na patogenia do câncer de próstata.

- Os **androgênios** são de central importância. O câncer da próstata não se desenvolve em homens castrados antes da puberdade, o que indica que os androgênios de alguma forma proveem o "solo fértil" (o contexto celular) no qual o câncer prostático se desenvolve. Essa dependência dos androgênios se estende aos cânceres estabelecidos, os quais regridem durante um tempo em resposta à castração química ou cirúrgica. Notavelmente, **os tumores resistentes à terapia antiandrogênica frequentemente adquirem mutações que permitem que os receptores de androgênio ativem a expressão dos seus genes-alvo, mesmo na ausência de hormônios**. Assim, os tumores que recorrem em face das terapias antiandrogênicas ainda dependem dos produtos do gene regulados pelos receptores de androgênio para seu crescimento e sobrevivência. Entretanto, embora o câncer da próstata, como a próstata normal, dependa dos androgênios para sua sobrevivência, não há evidências de que os androgênios originem a carcinogênese.
- A **hereditariedade** também contribui, já que há risco aumentado entre os parentes de primeiro grau dos pacientes com câncer de próstata. A incidência do câncer prostático é incomum entre asiáticos, altíssima entre negros e também alta entre os escandinavos. Estudos de associação genômica têm identificado várias variantes genéticas que estão associadas ao risco aumentado, incluindo uma variante próxima do oncogene *MYC* no cromossomo 8q24, que aparenta ser responsável por alguma da incidência aumentada do câncer da próstata em homens afro-descendentes. Similarmente, em homens brancos dos Estados Unidos, o desenvolvimento do câncer da próstata tem estado ligado a um lócus de suscetibilidade no cromossomo 1q24-q25.
- O **ambiente externo** também desempenha seu papel, como evidenciado pelo fato de que, em imigrantes japoneses nos Estados Unidos, a incidência da doença aumenta (embora não no nível visto em nativos dos Estados Unidos). Além disso, à medida que a dieta asiática se torna mais ocidentalizada, a incidência do câncer da próstata clínico nessa região do mundo parece estar aumentando. Contudo, a relação entre componentes dietéticos específicos e o risco de câncer da próstata é obscura.
- As **mutações somáticas adquiridas**, como em outros cânceres, são os verdadeiros condutores da transformação celular. Uma classe importante de mutações somáticas são os rearranjos genéticos que criam genes de fusão que consistem no promotor regulado por androgênio do gene *TMPRSS2* e na sequência codificadora dos fatores de transcrição da família ETS (o mais comum é o ERG). Os **genes de fusão *TMPRSS2-ETS*** estão presentes em aproximadamente 40-50% dos cânceres da próstata. É possível que a expressão aumentada e desregulada dos fatores de transcrição ETS interfira na diferenciação das células epiteliais prostáticas. Outras mutações comumente levam à ativação da via sinalizadora do oncogene PI3K/AKT, entre as quais as mais comuns são as **mutações que inativam o gene supressor de tumor *PTEN***, que atua como um freio à atividade do PI3K.

MORFOLOGIA

A maioria dos carcinomas detectados clinicamente não é visível a olho nu. As lesões mais avançadas se apresentam como lesões firmes e branco-acinzentadas, com margens maldefinidas que se infiltram na glândula adjacente (Fig. 17-13).

No exame histológico, a maioria das lesões é de adenocarcinomas moderadamente diferenciados que produzem glândulas bem definidas. As gândulas são tipicamente menores que as benignas e são revestidas por uma única camada uniforme de epitélio cúbico ou colunar baixo, sem as células basais vistas nas glândulas benignas. Em contraste adicional com as glândulas benignas, as malignas são amontoadas e caracteristicamente não apresentam ramificação e projeção papilar. O citoplasma das células tumorais varia, quanto à aparência, de pálido-claras (como nas glândulas benignas) a anfofílico distinto (roxo-escuro). Os núcleos são aumentados e frequentemente contêm um ou mais nucléolos proeminentes (Fig. 17-14). Alguma variação no tamanho e na forma nuclear é comum, mas, em geral, o pleomorfismo não é registrado. Figuras mitóticas são incomuns. Em graus crescentes, estruturas glandulares irregulares, glândulas cribriformes e ninhos de células ou células infiltrantes individuais estão presentes. Em aproximadamente 80% dos casos, o tecido prostático removido devido ao carcinoma também abriga presumíveis lesões precursoras, referidas como neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (NIPAG).

O câncer da próstata é classificado pelo sistema de Gleason, criado em 1967 e atualizado em 2005. De acordo com esse sistema, os cânceres da próstata são estratificados em cinco graus com base nos padrões glandulares de diferenciação. O grau 1 representa os tumores mais bem diferenciados, ao passo que os tumores grau 5 não exibem qualquer diferenciação glandular. Já que a maioria dos tumores contém mais do que um padrão,



Figura 17-13 Adenocarcinoma da próstata. O tecido carcinomatoso é visto na região posterior (*embaixo, esquerda*). Observe o tecido canceroso sólido mais branco, em contraste com a aparência esponjosa da zona periférica benigna no lado contralateral.

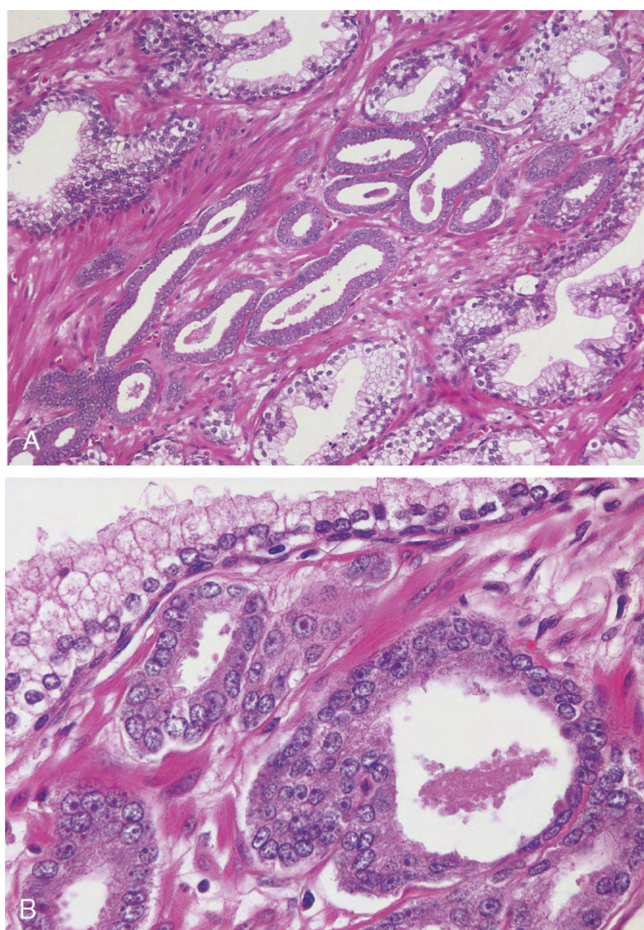


Figura 17-14 **A,** Adenocarcinoma da próstata exibindo pequenas glândulas agrupadas entre glândulas benignas maiores. **B,** Ampliação maior revela várias glândulas malignas pequenas com núcleos aumentados, nucléolos proeminentes e citoplasma escuro, comparadas com as glândulas benignas maiores (*topo*).

um grau primário é atribuído ao padrão dominante, e um grau secundário, ao segundo padrão mais frequente. Os dois graus numéricos são então somados, a fim de se obter uma pontuação combinada do sistema Gleason. Os tumores com apenas um padrão são tratados como se seus padrões primário e secundário fossem os mesmos e, assim, o número é dobrado. Portanto, os tumores mais diferenciados têm pontuação de 2 (1 + 1) e os menos diferenciados valem 10 (5 + 5).

Aspectos Clínicos

A minoria dos carcinomas é descoberta inesperadamente durante um exame histológico do tecido removido de uma HPB por meio de ressecção transuretral. *Cerca de 70-80% dos cânceres da próstata surgem nas glândulas externas* (*periféricas*) e, por isso, podem ser percebidos como nódulos irregulares e duros no exame de toque retal. Contudo, muitos dos cânceres da próstata são lesões pequenas, assintomáticas e não palpáveis, descobetas por biópsia aspirativa com agulha que tem o propósito de investigar o nível elevado do antígeno sérico prostático específico (PSA, em inglês; discutido adiante). Devido à localização periférica, o câncer da próstata, em seu estágio inicial, é menos danoso que a HPB no que tange à obstrução uretral. Os cânceres avançados localmente se infitram nas vesículas seminais e nas zonas periuretrais da próstata e podem invadir os tecidos moles adjacentes, as paredes da bexiga urinária ou (menos comumente) o reto. Metástases nos ossos, particularmente no esqueleto axial, são frequentes nos estágios avançados da doença e tipicamente causam lesões osteoblásticas (produtoras de ossos) que podem ser detectadas em uma *cintilografia óssea*. As baixas sensibilidade e especificidade dos estudos de imagem da próstata limitam sua utilidade diagnóstica para a detecção precoce do câncer da próstata.

A análise do PSA é o exame mais usado no diagnóstico e no controle do câncer da próstata, mas, conforme será discutido, sofre de várias limitações. O PSA é um produto do epitélio prostático normalmente secretado no sêmen. Ele é uma serinoprotease cuja função é clivar e liquefazer o coágulo seminal formado depois da ejaculação. *Em muitos laboratórios, um nível sérico do PSA de 4ng/mL é o limite entre o normal e o anormal, embora algumas diretrizes considerem valores acima de 2,5ng/mL como anormais*. Embora a triagem por PSA possa detectar os cânceres da próstata em seu estágio inicial, muitos deles são de crescimento lento e clinicamente insignificantes, o que faz com que dispensem tratamento. Além disso, os tratamentos do câncer da próstata geralmente causam significativas complicações, particularmente a disfunção erétil e a incontinência.

Uma limitação do PSA é que, apesar de ele ser específico desse órgão, não é específico para câncer. A HPB, a prostatite, os infartos prostáticos, a instrumentação da próstata e a ejaculação também aumentam os níveis séricos do PSA. *Inversamente, 20-40% dos pacientes com câncer da próstata confinado ao órgão apresentam nível de PSA de 4ng/mL ou menos*. Como reconhecimento desses problemas, muitas alterações sutis no que tange à apreciação e à interpretação dos valores do PSA têm sido propostas com o intuito de aprimorar a especificidade e a sensibilidade do exame. Uma delas é corrigir o PSA para o tamanho estimado da próstata, para explicar as elevações do PSA que estejam associadas ao aumento prostático (p. ex., HPB). Outra é usar uma escala móvel que leve em conta o aumento do PSA em função da idade do paciente. Uma terceira é focar as alterações dos níveis do PSA em medições seriadas ao longo do tempo. Os homens com câncer da próstata apresentam taxa maior de aumento do PSA em comparação com homens que não têm câncer da próstata. Um aumento significativo nos níveis séricos do PSA, mesmo se o PSA estiver dentro de uma variação "normal", deveria incitar a realização de outros exames. Por fim, a maior parte do PSA presente no sangue está ligada às proteínas do plasma, mas também inclui uma fração menor livre. *A porcentagem de PSA livre (a proporção de PSA livre para a de PSA total) é mais baixa em homens com câncer da próstata do que em homens com doenças prostáticas benignas*.

Uma vez diagnosticado o câncer, *as medições seriadas do PSA são de enorme valor para a avaliação da resposta à terapia*. Por exemplo, um nível crescente de PSA depois de prostatectomia radical ou de radioterapia para a doença localizada é indício de doença disseminada ou recorrente.

Os tratamentos mais comuns para o câncer prostático clinicamente localizado são a prostatectomia radical e a radioterapia. O prognóstico depois de uma prostatectomia radical é baseado no estágio patológico, no *status* da margem e no grau de Gleason. Esse grau, o estágio clínico e os valores séricos do PSA são importantes aspectos que revelam o resultado pós-radioterapia. Já que muitos cânceres da próstata seguem um curso indolente, a vigilância ativa ("espera vigilante") é uma abordagem apropriada no caso de homens mais velhos, pacientes com significativa comorbidade ou mesmo pacientes mais jovens com valores séricos de PSA baixos e cânceres pequenos de baixo grau. O carcinoma metastático avançado é tratado com privação de androgênio, conseguida pela orquiectomia ou pela administração de agonistas sintéticos do hormônio liberador do hormônio luteinizante (HLHL), que, como consequência, alcança orquiectomia farmacológica. Embora a

terapia antiandrogênica induza a remissões, clones independentes do estímulo do androgênio surgem posteriormente e levam a uma progressão rápida da doença e à morte. Como já mencionado, esses clones mutantes continuam a expressar muitos genes que são dependentes de androgênio em próstata normal.

RESUMO

Carcinoma da Próstata

- O carcinoma da próstata é um câncer comum aos homens entre 65-75 anos de idade. A doença clínica significativa e agressiva é mais comum em negros do que em brancos nos Estados Unidos, ao passo que as lesões ocultas e clinicamente insignificantes parecem ocorrer em igual frequência nas duas raças.
- Os carcinomas da próstata variam de lesões indolentes que nunca causarão danos ao paciente a tumores agressivos fatais.
- As mutações adquiridas mais comuns nos carcinomas prostáticos são as dos genes de fusão *TPRSS2-ETS* e as mutações que ativam a via sinalizadora do PI3K/AKT.
- Os carcinomas da próstata surgem mais comumente na glândula periférica externa e podem ser palpáveis pelo exame de toque retal, embora atualmente muitos sejam impalpáveis.
- Microscopicamente, eles são adenocarcinomas com diferenciação variável. As glândulas neoplásicas são revestidas por uma única camada de células.
- A classificação do grau do câncer da próstata pelo sistema de Gleason está relacionada com o estágio patológico e com o prognóstico.
- Muitos cânceres localizados são clinicamente silenciosos e detectados pela monitoração das concentrações de PSA em homens mais velhos. Metástases ósseas, frequentemente osteoblásticas, tipificam o estágio avançado desse câncer.
- A medição sérica do PSA é um teste de triagem útil, mas imperfeito, com significativas taxas de falso-negativo e falso-positivo. A avaliação das concentrações de PSA depois do tratamento tem enorme valor na monitoração da doença progressiva ou recorrente.

URETER, BEXIGA E URETRA

As pelves renais, os ureteres, a bexiga e a uretra são revestidos por urotélio. Abaixo da mucosa estão a lâmina própria e, ainda mais profundamente, a muscular própria (músculo detrusor), que constitui a parede da bexiga.

Ureter

A obstrução da junção ureteropélvica (JUP), um distúrbio congênito, resulta na hidronefrose. Ela geralmente se manifesta na infância, muito mais comumente em meninos. É a causa mais frequente de hidronefrose em bebês e crianças (Capítulo 13).

Os *tumores malignos* primários do ureter seguem padrões similares àqueles que surgem na pelve renal, nos cálices e na bexiga, e a maioria é de carcinomas uroteliais.

A *fibrose retroperitoneal* é causa incomum do estreitamento ureteral ou da obstrução caracterizada por um *processo inflamatório proliferativo fibroso que acomete as estruturas retroperitoneais e causa a hidronefrose*. O distúrbio ocorre em adultos de idades média e avançada. Pelo menos uma proporção desses casos está relacionada com a entidade recentemente descrita em que as elevações da IgG4 sérica estão associadas às lesões fibroinflamatórias que são ricas em plasmócitos secretores de IgG4 (Capítulo 4). Os lugares afetados incluem, para mencionar alguns, o pâncreas, o retroperitônio e as glândulas salivares. Outros casos estão associados à exposição a drogas (derivados da ergotamina, bloqueadores adrenérgicos) ou a doenças malignas (linfomas, carcinomas do trato urinário). A maioria dos casos, contudo, não tem qualquer causa óbvia e é considerada primária ou idiopática (doença de Ormond).

Bexiga Urinária

Condições Não Neoplásicas

Um *divertículo* vesical (ou da bexiga) consiste em uma evaginação, em forma de bolsa, da parede da bexiga. Os divertículos podem ser congênitos, mas geralmente são lesões que surgem como consequência da obstrução uretral persistente causada, por exemplo, pela hiperplasia prostática benigna. Embora muitos divertículos sejam pequenos e assintomáticos, às vezes levam a estase urinária e predispõem a infecção.

A cistite assume muitas formas. A maioria se origina de inflamações vesicais não específicas agudas ou crônicas. Os agentes etiológicos comuns da *cistite bacteriana* são as bactérias coliformes. Pacientes que recebem *drogas antitumorais citotóxicas*, como a ciclofosfamida, às vezes desenvolvem *cistite hemorrágica*. A infecção por adenovírus também causa cistite hemorrágica. Várias variantes diferentes de cistite são definidas por sua aparência morfológica ou pela causa.

- *A cistite intersticial* (isto é, síndrome da dor pélvica crônica) *é um tipo doloroso e persistente de cistite crônica que acomete mais frequentemente as mulheres*. É caracterizada por intermitente dor suprapúbica quase sempre severa, pela frequência e urgência urinárias, hematúria e disúria sem evidência de infecção bacteriana e pelos achados cistoscópicos de fissuras e hemorragias puntiformes (glomerulações) na mucosa da bexiga. Os achados histológicos não são específicos. Em estágio mais avançado, pode ocorrer fibrose transmural, que leva a bexiga contraída.
- A *malacoplaquia* ocorre mais comumente na bexiga e resulta de defeitos na função fagocítica ou degradativa dos macrófagos, de modo que os fagossomos ficam sobrecarregados com produtos bacterianos não digeridos. Os macrófagos têm citoplasma granular abundante cheio de fagossomos preenchidos com partículas e resíduos membranosos bacterianos. Além disso, concreções mineralizadas laminadas resultantes da deposição de cálcio nos lisossomos aumentados, conhecidos como *corpos Michaelis-Gutmann*, estão tipicamente presentes no interior dos macrófagos.
- A *cistite polipoide* é uma condição inflamatória resultante da irritação da mucosa vesical em que o urotélio apresenta amplas projeções polipoides bulbosas como resultado de edema acentuado da submucosa. A cistite polipoide pode ser confundida, clínica e histologicamente, com o carcinoma urotelial papilar.

Várias lesões metaplásicas podem ocorrer na bexiga. Ninhos de urotélio (*ninhos de Brunn*) podem crescer para dentro da lâmina própria, e suas células epiteliais centrais podem se diferenciar variadamente em um revestimento epitelial cúbico ou colunar (*cistite glandular*), espaços císticos preenchidos por um fluido claro e revestidos por urotélio plano (*cistite cística*) ou células caliciformes semelhantes às da mucosa intestinal (*metaplasia*

intestinal ou colônica). Como resposta ao dano, o urotélio frequentemente sofre *metaplasia escamosa*, que deve ser diferenciada do epitélio escamoso rico em glicogênio normal, comumente encontrado no trígono vesical das mulheres.

Neoplasias

O câncer da bexiga representa aproximadamente 7% dos cânceres e 3% das mortes por câncer nos Estados Unidos. A vasta maioria dos cânceres da bexiga (90%) é de carcinomas uroteliais. O carcinoma da bexiga é mais comum nos homens do que nas mulheres, mais nos países industrializados do que naqueles em desenvolvimento e mais na zona urbana do que na rural. Cerca de 80% dos pacientes têm idades entre 50-80 anos. Os carcinomas de células escamosas representam cerca de 3-7% dos cânceres da bexiga nos Estados Unidos, mas são muito mais comuns em países onde a esquistossomose urinária é endêmica. Tipicamente apresentam queratinização extensa e quase sempre estão associados a irritação e infecção crônica da bexiga. Os adenocarcinomas da bexiga são raros e histologicamente idênticos aos adenocarcinomas vistos no trato gastrointestinal. Alguns surgem dos resquícios do úraco na cúpula da bexiga ou em associação com a metaplasia intestinal extensa.

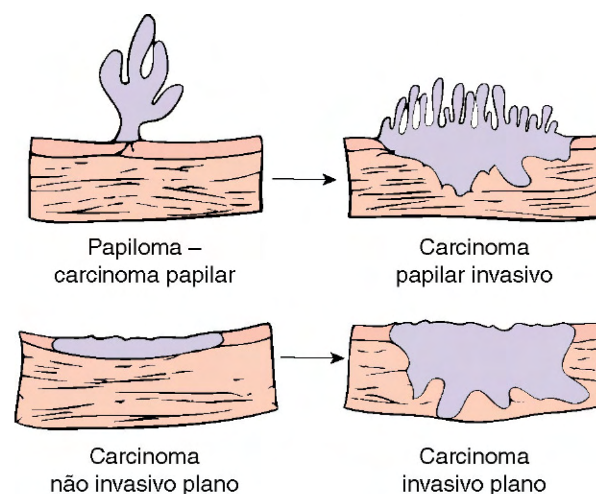


Figura 17-15 Lesões precursoras do carcinoma urotelial invasivo.

PATOGENIA

O câncer da bexiga, com raras exceções, não é hereditário. Alguns dos fatores mais comuns implicados na causa do carcinoma urotelial incluem **consumo de cigarros, vários carcinogênicos ocupacionais** e infecções pelo *Schistosoma haematobium* em áreas endêmicas, como o Egito. Os cânceres que ocorrem em cenário infeccioso de *schistosoma* surgem em meio a uma inflamação crônica que, como você se lembrará, está ligada a vários cânceres diferentes (Capítulo 5). Em um modelo para a carcinogênese da bexiga, foi proposto que o tumor é **iniciado pela deleção dos genes supressores de tumor** 9p e 9q, o que leva à formação de tumores papilares superficiais, alguns dos quais podem, então, adquirir mutações no *TP53* e rumar à invasão. Uma segunda via, possivelmente iniciada pelas mutações no *TP53*, leva primeiro ao carcinoma *in situ* e, depois, com a perda do cromossomo 9, progride para invasão. As alterações genéticas subjacentes nos tumores superficiais incluem mutações no receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3 (RFCF3) e a ativação da viaRas (de fato, o câncer da bexiga foi uma das primeiras neoplasias humanas encontradas que apresentam mutações no oncogene Ras), ao passo que os tumores menos comuns que invadem a camada muscular frequentemente sofrem mutações de perda de função envolvendo o *TP53* e o *RB*, o gene supressor de tumor do retinoblastoma.

MORFOLOGIA

Duas lesões distintas precursoras do carcinoma urotelial são reconhecidas (Fig. 17-15). A mais comum é o tumor papilar não invasivo (Fig. 17-16). A outra precursora é o carcinoma *in situ* (CIS), descrito neste quadro. Em cerca da metade dos pacientes com câncer vesical invasivo, nenhuma lesão precursora é encontrada. Em tais casos, presume-se que a lesão precursora tenha sido coberta pelo componente invasivo de alto grau.

As neoplasias uroteliais papilares não invasivas apresentam variação de atipias e são classificadas de modo que reflitam seu comportamento biológico (Tabela 17-2). O mais comum sistema de graduação classifica os tumores em (1) **papiloma**; (2) **neoplasias uroteliais papilares de baixo potencial de malignidade (NUPBPM);** (3) **carcinoma urotelial papilar de baixo grau**; e (4) **papiloma urotelial papilar de alto grau** (Fig. 17-17). Essas neoplasias papilares exofíticas devem ser distinguidas do **papiloma urotelial invertido**, que é inteiramente benigno e não está associado a risco aumentado de carcinoma subsequente.

O CIS é definido pela presença de células citologicamente malignas no interior do urotélio plano (Fig. 17-18). Como o carcinoma urotelial papilar de alto grau, as células tumorais do CIS não têm coesão. Isso leva ao derramamento de células malignas na urina, onde podem ser detectadas por citologia. O CIS é comumente multifocal e, às vezes, envolve a maior parte



Figura 17-16 Aparência cistoscópica de tumor urotelial papilar semelhante a um coral, dentro da bexiga.

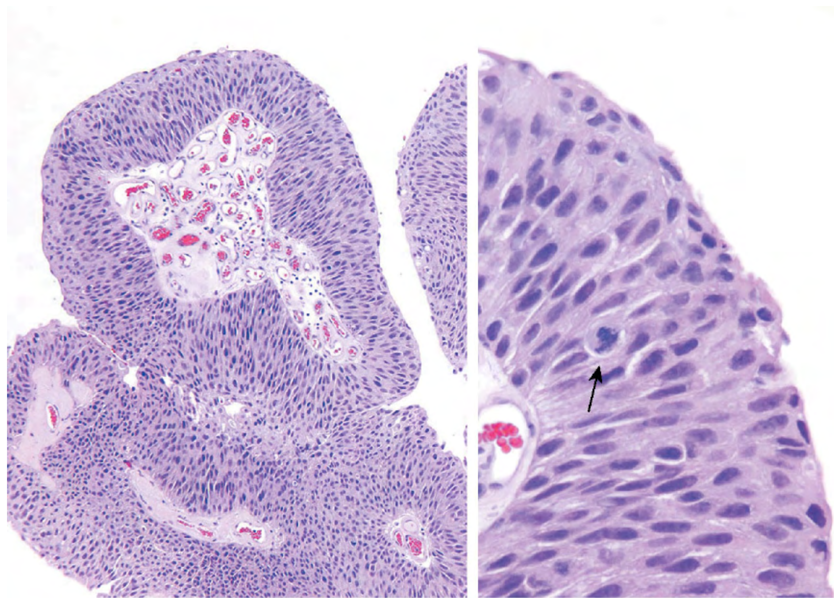


Figura 17-17 Carcinoma urotelial papilar não invasivo de baixo grau. O maior aumento (*direita*) exibe núcleos ligeiramente irregulares com figuras mitóticas esparsas (*seta*).

da superfície da bexiga ou se estende ao ureter e à uretra. Sem tratamento, 50-75% dos casos de CIS progridem para câncer invasivo da camada muscular.

O **câncer urotelial invasivo** associado ao câncer urotelial papilar (geralmente de alto grau) ou ao CIS pode invadir superficialmente a lâmina própria ou se estender mais profundamente pelo músculo subjacente. A subestimação da extensão da invasão em espécimes de biópsia é um problema significativo. **A extensão da invasão e da disseminação (estadiamento) no momento do diagnóstico inicial é o mais importante fator de prognóstico**. Quase todos os carcinomas uroteliais infiltrantes são de alto grau.

Aspectos Clínicos

Os tumores da bexiga muito comumente se apresentam com *hematúria indolor*. Os pacientes com tumores uroteliais, qualquer que seja seu grau, tendem a desenvolver novos tumores depois da excisão, e as recorrências podem exibir grau maior. O risco de recorrências está relacionado com vários fatores, incluindo o tamanho do tumor, o estágio, o grau, a multifocalidade, o índice mitótico e a displasia e/ou o CIS na mucosa circundante associados. A maioria dos tumores recorrentes surge em lugares diferentes daqueles da lesão original, porém compartilham as mesmas anormalidades clonais que as do tumor inicial; assim, essas são recorrências verdadeiras que se originam da descamação e da implantação das células do tumor original em outros lugares. Enquanto os carcinomas uroteliais papilares de alto grau estão frequentemente associados ao carcinoma urotelial invasivo concomitante ou subsequente, as neoplasias uroteliais papilares de baixo grau frequentemente recorrem, mas raramente são invasivas (Tabela 17-2).

O tratamento do câncer da bexiga depende do grau do tumor, do seu estágio e do tipo de lesão (se plana ou papilar). Para pequenos tumores papilares localizados que não sejam de alto grau, a ressecção transuretral inicial é tanto diagnóstica quanto terapeuticamente suficiente. Os pacientes com tumores de alto risco de recorrência ou progressão tipicamente recebem imunoterapia tópica que consiste na instilação intravesical de uma cepa atenuada do bacilo da tuberculose chamado bacilo Calmette-Guérin (BCG). O BCG provoca uma reação granulomatosa típica e, ao fazer isso, aciona uma eficaz resposta

Tabela 17-2 Neoplasias Uroteliais Papilares Não Invasivas

Neoplasia	Recorrência	Invasão Coexistente	Progressão	Morte
Papiloma	Rara	Ausente	Rara*	Nenhuma
NUPPMI	30%	Ausente	2%	Nenhuma
CUBG	45%	<10%	8-10%	2-3%
CUAG	45%	Até 80%	30%	20%

CUAG, carcinoma urotelial papilar de alto grau; CUBG, carcinoma urotelial papilar de baixo grau; NUPPMI, neoplasia urotelial papilar de potencial maligno incerto.
*Raros casos de progressão ocorreram em pacientes imunocomprometidos.

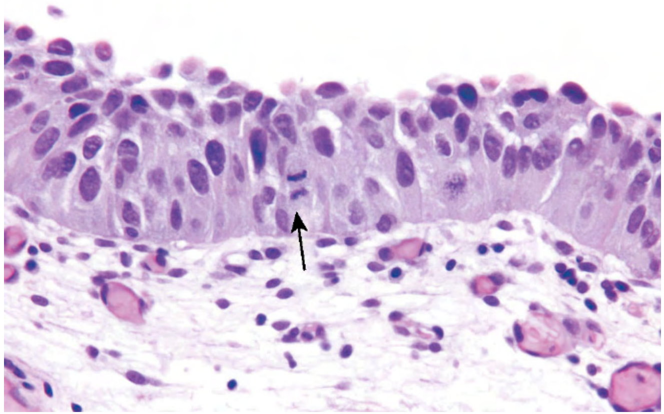


Figura 17-18 Carcinoma *in situ* (CIS) com núcleos hipercromáticos aumentados e uma figura mitótica (*seta*).

imune antitumoral local. Os pacientes são monitorados pelo resto da vida, por meio de cistoscopia e exames citológicos de urina, para a verificação de eventual recorrência do tumor. A cistectomia radical é tipicamente reservada para (1) o tumor que invade a muscular própria, (2) o CIS ou o câncer papilar de alto grau resistente ao BCGe (3) o CIS que se estende pela uretra prostática e pelos ductos prostáticos, onde o BCG não consegue alcançar as células neoplásicas. O câncer avançado da bexiga é tratado com quimioterapia, que pode paliar, mas não é curativa.

DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS

As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) têm complicado a existência humana há séculos. Globalmente, cerca de 15 milhões de novos casos de DSTs surgem por ano. Destes, quatro milhões são jovens de 15-19 anos, e seis milhões, de 20-24 anos. Das 10 principais doenças infecciosas que requerem notificação aos Center for Disease Control and Prevention (CDC) nos Estados Unidos, cinco —infecção por clamídia, gonorreia, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), sífilis e hepatite B — são DSTs (Tabela 17-3). Nos Estados Unidos, as duas DSTs mais comuns são o herpes genital e a infecção por HPV genital, mas elas não precisam ser notificadas aos CDC. Várias dessas entidades, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a infecção pelo HPV, a hepatite B e a infecção pela *E. histolytica*, serão discutidas em outros capítulos.

Sífilis

A sífilis, ou lues, é uma infecção venérea crônica causada pelo espiroqueta *Treponema pallidum*. Reconhecida de forma epidêmica pela primeira vez na Europa do século XVI, quando ficou conhecida como *a grande erupção*, a sífilis é uma infecção endêmica em todas as partes do mundo. Nos Estados Unidos, cerca de 6.000 casos são informados todos os anos, mas esse número tem aumentado desde o ano 2000. Por exemplo, as sífilis primária e secundária entre mulheres acima dos 10 anos de idade aumentaram de 0,8 a cada 100.000 em 2004 para 1,5 a cada 100.000 em 2009. Uma forte disparidade racial é evidente: os afro-americanos são afetados com frequência 30 vezes maior do que os brancos.

O *T. pallidum* é um organismo fastidioso cujo único hospedeiro natural é o ser humano. A fonte usual da infecção é o contato com lesão cutânea ou de mucosa de parceiro sexual com sífilis (primária ou secundária) em estágio inicial. O organismo é transmitido de tais lesões durante a atividade sexual por meio de microfissuras na pele ou pelas membranas da mucosa do parceiro não infectado. Em casos congênitos, o *T. pallidum* é transmitido da mãe para o feto por meio da placenta, particularmente durante os estágios iniciais da infecção materna.

Tabela 17-3 Classificação das Doenças Sexualmente Transmissíveis Importantes

Patógeno	Doença(s) Associada(s) — Distribuição por Sexo		
	Homens	Ambos	Mulheres
Vírus			
Vírus do herpes simples		Herpes primário ou recorrente, herpes neonatal	
Vírus da hepatite B		Hepatite	
Papilomavírus humano	Câncer do pênis (alguns casos)	Condiloma acuminado	Displasia e câncer cervical, câncer vulvar
Vírus da imunodeficiência humana		Síndrome da imunodeficiência adquirida	
Clamídia			
Chlamydia trachomatis	Uretrite, epididimite, proctite	Linfogranuloma venéreo	Síndrome uretral, cervicite, bartolinite, salpingite e sequelas
Micoplasmas			
Ureaplasma urealyticum	Uretrite		Cervicite
Bactérias			
Neisseria gonorrhoeae	Epididimite, prostatite, estenose uretral	Uretrite, proctite, faringite, infecção gonocócica disseminada	Cervicite, endometrite, bartolinite, salpingite e sequelas (infertilidade, gravidez ectópica, salpingite recorrente)
Treponema pallidum		Sífilis	
Haemophilus ducreyi		Cancroide	
Calymmatobacterium granulomatis		Granuloma inguinal (donovanose)	
Shigella spp.	Enterocolite*		
Campylobacter spp.	Enterocolite*		
Protozoários			
Trichomonas vaginalis	Uretrite, balanite	Vaginite	
Entamoeba histolytica	Amebíase*		
Giardia lamblia	Giardíase*		

*Mais importante em populações de homens que fazem sexo com homens.
Dados atualizados deKrieger JN: Biology of sexually transmitted diseases. Urol Clin North Am 11:15, 1984.

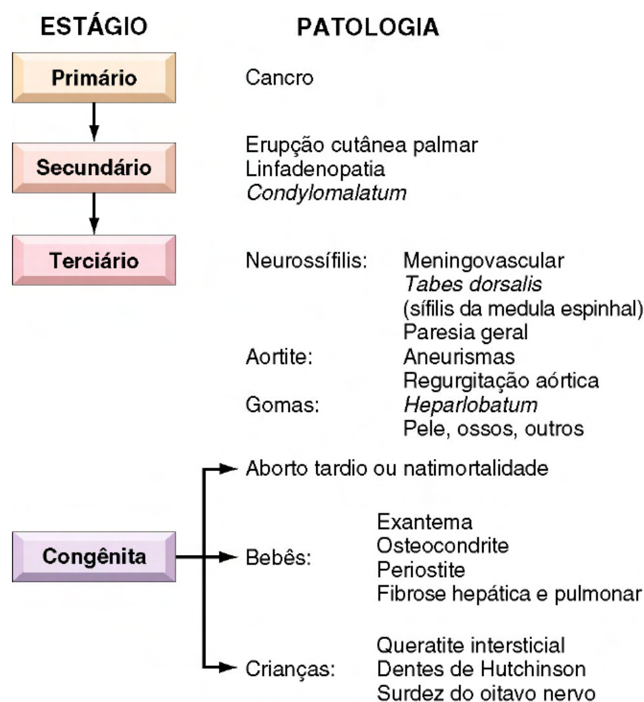


Figura 17-19 Manifestações distintas da sífilis.

Uma vez no corpo, os organismos se disseminam rapidamente para lugares distantes por meio dos vasos linfáticos e do sangue, mesmo antes do aparecimento de lesões no lugar de inoculação primária. Essa ampla disseminação é responsável pelas manifestações cíclicas da doença (Fig. 17-19), que podem ser divididas, nos adultos, em estágios primário, secundário e terciário. Em 9-90 dias (21, em média) depois da infecção, a primeira lesão, denominada *cancro*, aparece no ponto de entrada do espiroqueta. A disseminação sistêmica dos organismos continua durante esse período, enquanto o hospedeiro monta uma resposta imune. Dois tipos de anticorpos são formados: anticorpos que estabelecem uma reação cruzada com os constituintes do hospedeiro (anticorpos não treponêmicos) e anticorpos para antígenos treponêmicos específicos. Essa resposta humoral, contudo, falha na erradicação dos organismos.

O cancro da *sífilis primária* se resolve espontaneamente em um período de 4-6 semanas e é seguido pela *sífilis secundária* em cerca de 25% dos pacientes não tratados. As manifestações da sífilis secundária, discutidas detalhadamente adiante, incluem linfadenopatia generalizada e lesões mucocutâneas variadas. *As lesões mucocutâneas tanto da sífilis primária quanto da secundária abundam em espiroquetas e são altamente infecciosas*. Como o cancro, as lesões da sífilis secundária se resolvem sem nenhuma terapia antimicrobiana específica, ponto em que os pacientes estão na chamada *fase latente inicial da sífilis*. O U.S. Public Health Service restringe a definição de sífilis latente inicial ao período de um ano após a infecção. As lesões mucocutâneas podem ocorrer durante essa fase da doença.

Pacientes com sífilis não tratada passam a seguir à assintomática *fase latente tardia* da doença. Em cerca de um terço dos casos, novos sintomas se desenvolvem entre os próximos 5-20 anos. Essa fase tardia sintomática, ou *sífilis terciária*, é marcada pelo desenvolvimento de lesões no sistema cardiovascular, no sistema nervoso central ou, com menos frequência, em outros órgãos. A demonstração de espiroquetas é muito mais difícil durante esse último estágio da doença, e os pacientes nessa fase igualmente apresentam-se menos infecciosos do que aqueles nos estágios primário ou secundário. A sífilis é comum em pacientes infectados pelo HIV. Como todas as outras doenças genitais ulcerativas, a sífilis promove a transmissão do HIV, que estimula a progressão da sífilis.

MORFOLOGIA

A lesão microscópica patognomônica da sífilis é uma **endarterite proliferativa acompanhada por infiltração inflamatória rica em células plasmocitárias**. A endarterite tem papel central no dano ao tecido em todos os lugares comprometidos pela sífilis, mas sua patogenia não é compreendida. Não há evidência alguma de que os espiroquetas causem qualquer dano direto aos tecidos do hospedeiro. Em vez disso, acredita-se que a resposta imune do hospedeiro seja responsável pela ativação da célula endotelial e pela proliferação, que é a marca da endarterite, que, no final, leva a fibrose perivascular e estreitamento luminal. Os espiroquetas são prontamente observáveis com o uso-padrão de coloração pela prata (p. ex., coloração Warthin-Starry)em corte histológico de uma lesão inicial. Grandes áreas de dano parenquimatoso na sílifis terciária resultam na formação de uma **goma**, massa firme e irregular de tecido necrótico cercado por tecido conjuntivo resistente. Ao exame microscópico, a goma contém uma zona central de necrose coagulativa, cercada por infiltração inflamatória mista que é composta por linfócitos, plasmócitos, macrófagos ativados (células epitelioides), células gigantes ocasionais e uma zona periférica de tecido fibroso denso.

Sífilis Primária

O cancro da sífilis é caracteristicamente endurecido e tem sido referido como "cancro duro", para distinguir-se do "cancro mole" ou cancroide, causado pelo *Haemophilus ducreyi* (discutido adiante). O cancro primário masculino geralmente ocorre no pênis. Nas mulheres, múltiplos cancros podem aparecer, geralmente na vagina ou na cérvice uterina. O cancro começa como pequena pápula firme que cresce até causar uma úlcera indolor com margens endurecidas e bem definidas, e uma base úmida e "limpa" (Fig. 17-20). Os linfonodos regionais com frequência estão ligeiramente aumentados e firmes, porém indolores. O exame histológico da úlcera revela a habitual infiltração inflamatória linfocítica e plasmacítica, e alterações vasculares proliferativas, conforme já descrito. Mesmo sem terapia, o cancro primário se resolve em um período de várias semanas até formar cicatriz sutil.

Sífilis Secundária

Aproximadamente dois meses após a resolução do cancro, as lesões da sífilis secundária aparecem. Suas manifestações são variadas, mas tipicamente incluem uma combinação de *aumento generalizado dos linfonodos* e uma variedade de *lesões mucocutâneas*. As lesões de pele geralmente são simetricamente distribuídas e podem ser maculopapulares, escamosas ou pustulosas. O *envolvimento das palmas das mãos e das solas dos pés é comum*. Em áreas úmidas da pele, como região anogenital, parte interna das coxas e axilas, podem aparecer lesões amplas e elevadas chamadas *condilomas planos* (*condylomata lata;* não confundir com o condiloma acuminado causado pelo HPV

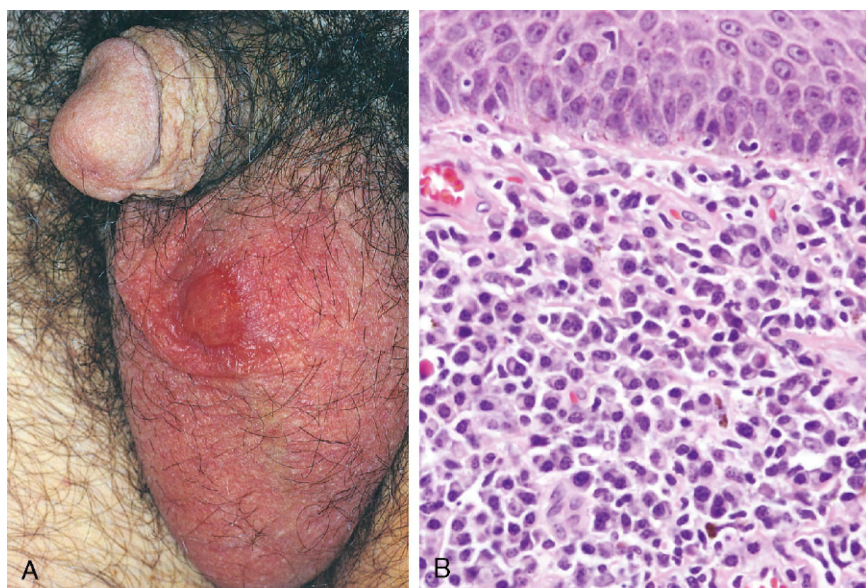


Figura 17-20 A, Cancro sifilítico do escroto. Tais lesões são tipicamente indolores apesar da presença de ulceração; elas se resolvem espontaneamente. **B,** Os aspectos histológicos do cancro incluem infiltração difusa de plasmócitos abaixo do epitélio escamoso da pele.

— Capítulos 18 e 13). Lesões superficiais na mucosa semelhantes ao condiloma plano podem ocorrer em qualquer lugar, mas são particularmente comuns na cavidade oral, na faringe e na genitália externa.

O exame histológico das lesões mucocutâneas durante a segunda fase da doença revela a *endarterite proliferativa* característica, acompanhada pela *infiltração inflamatória linfoplasmocitária*. Os espiroquetas estão presentes e geralmente abundam nessas lesões mucocutâneas, que são, portanto, contagiosas. O aumento dos linfonodos é mais comum no pescoço e nas áreas inguinais. O exame histológico dos linfonodos aumentados exibe hiperplasia dos centros germinativos, acompanhada por número aumentado de plasmócitos ou, com menos frequência, por granulomas ou neutrófilos.

Manifestações menos comuns da sífilis secundária incluem hepatite, doença renal, doença ocular (irite) e anormalidades gastrointestinais. As lesões mucocutâneas da sífilis secundária se resolvem depois de várias semanas, ponto em que a doença entra em sua fase latente inicial, que dura aproximadamente um ano. As lesões podem recorrer a qualquer momento nesse período latente. Elas são altamente infecciosas.

Sífilis Terciária

A sífilis terciária se desenvolve em cerca de um terço dos pacientes não tratados, geralmente depois de um período latente de cinco anos ou mais. As complicações relacionadas com essa fase da sífilis são divididas em três categorias principais: sífilis cardiovascular, neurossífilis e a chamada sífilis terciária benigna, que pode ocorrer sozinha ou combinada. A sífilis cardiovascular assume a forma de *aortite sifilítica* e representa mais de 80% dos casos da doença terciária; é muito mais comum em homens do que em mulheres. Os aspectos morfológicos e clínicos da aortite sifilítica são discutidos em detalhes no Capítulo 9. A *neurossífilis* representa 10% dos casos de sífilis terciária, mas ocorre com maior frequência em quem tem infecção concomitante pelo HIV; ela é discutida em detalhes no Capítulo 22. A sífilis terciária "benigna" é uma forma incomum marcada pelo desenvolvimento de gomas em vários lugares. O surgimento dessas lesões está relacionado com o desenvolvimento de hipersensibilidade tardia. *As gomas ocorrem mais comumente no osso, na pele e nas membranas mucosas das vias respiratórias superiores e na boca*, mas qualquer órgão pode ser afetado. *Os espiroquetas raramente são demonstráveis nas gomas*. Comuns em outros tempos, as gomas se tornaram raras graças ao desenvolvimento de antibióticos eficazes, como a penicilina. Atualmente, elas são mais vistas em pacientes com AIDS.

Sífilis Congênita

O T. *pallidum* pode ser transmitido da mãe infectada para o feto por meio da placenta, em qualquer momento durante a gravidez. A probabilidade de transmissão é maior durante os estágios iniciais (primário e secundário) da doença, quando os espiroquetas são mais numerosos. Como as manifestações da doença materna podem ser sutis, testes sorológicos de rotina para a detecção da sífilis são obrigatórios para todas as mulheres grávidas. Os estigmas da sífilis congênita tipicamente não se desenvolvem antes do quarto mês de gravidez. Na falta de tratamento, até 40% dos bebês infectados morrem no útero, tipicamente depois do quarto mês. A incidência da sífilis congênita aumentou 23% nos Estados Unidos de 2003 a 2008.

As manifestações da *sífilis congênita* incluem natimortalidade, sífilis infantil e sífilis congênita tardia. Entre os bebês natimortos, as manifestações mais comuns são *hepatomegalia, anormalidades ósseas, fibrose pancreática e pneumonite*. O fígado geralmente apresenta hematopoiese extramedular e inflamação do trato portal. As alterações nos ossos incluem inflamação e ruptura das junções osteocondrais em ossos longos e, às vezes, reabsorção do osso e fibrose dos ossos chatos do crânio. Os pulmões podem ficar firmes e pálidos como resultado da presença de células inflamatórias e de fibrose nos septos alveolares (pneumonia alba). Os espiroquetas são facilmente observáveis nos cortes do tecido. Nos casos de sífilis congênita, a placenta fica aumentada, pálida e edematosa. A microscopia revela endarterite proliferativa que envolve os vasos fetais, reação inflamatória mononuclear (vilosite) e imaturidade vilositária.

A *sífilis infantil* é uma doença congênita que se manifesta clinicamente nos bebês já ao nascimento ou nos primeiros meses

de vida. Os bebês afetados apresentam rinite crônica (fungadas) e lesões mucocutâneas similares àquelas vistas em adultos com sífilis secundária. Alterações viscerais e esqueléticas semelhantes àquelas vistas em bebês natimortos também podem fazer-se presentes.

Sífilis congênita tardia designa os casos de sífilis congênita não tratada e com mais de dois anos de duração. As manifestações clássicas incluem a tríade de Hutchinson: dentes incisivos centrais entalhados em forma de V, queratite intersticial com cegueira e surdez causada pelo dano ao oitavo nervo craniano. Outras alterações incluem a chamada "canela em sabre", causada pela inflamação crônica do periósteo da tíbia, dentes molares deformados ("molares em forma de amora"), meningite crônica, coriorretinite e goma do osso e da cartilagem nasal com resultante deformação conhecida como "nariz em sela".

Testes Sorológicos para a Sífilis

Embora o teste baseado na reação em cadeia da polimerase (RCP) tenha sido desenvolvido para a sífilis, a sorologia continua sendo o esteio do diagnóstico. Os testes sorológicos para a sífilis incluem os testes para anticorpos não treponêmicos e antitreponêmicos. Os testes não treponêmicos medem os anticorpos para a cardiolipina, um antígeno que está presente tanto nos tecidos do hospedeiro quanto na parede das células treponêmicas. Esses anticorpos são detectados pelos testes de reagina plasmática rápida (RPR) e o Venereal Disease Research Laboratory (VDRL). Os testes para anticorpos não treponêmicos geralmente são positivos depois de 4-6 semanas da infecção e fortemente positivos na fase secundária dela. *Entretanto, os resultados do teste para anticorpos não treponêmicos podem reverter para negativos durante a fase terciária* ou, ao contrário, às vezes, ser persistentemente positivos em alguns pacientes depois do tratamento bem-sucedido. Dois pontos adicionais referentes aos testes para anticorpos não treponêmicos merecem ênfase:

- *Os resultados do teste para anticorpos não treponêmicos frequentemente são negativos nos estágios iniciais da doença*, mesmo com a presença de cancro primário. Por isso, durante esse período, a visualização direta dos espiroquetas por microscopia de campo escuro ou imunofluorescência pode ser o único meio de confirmar o diagnóstico.
- *Até 15% dos resultados positivos de VDRL não estão relacionados com a sífilis*. Esses falso-positivos, que podem ser agudos (transitórios) ou crônicos (persistentes), aumentam com a idade e estão associados a uma variedade de condições, incluindo a síndrome do anticorpo antifosfolipídico (Capítulo 3).

Os testes para anticorpos treponêmicos também se tornam positivos entre 4-6 semanas depois da infecção, mas, diferentemente dos testes para anticorpos não treponêmicos, geralmente permanecem positivos indefinidamente, mesmo depois de tratamento bem-sucedido. *Esses testes dão resultados fortemente positivos em quase todos os casos de sífilis secundária.* No entanto, não são recomendados como testes de triagem porque os resultados permanecem positivos depois do tratamento e porque apresentam alta taxa de falso-positivos (cerca de 2%) na população em geral.

A resposta sorológica pode ser tardia, exagerada (resultados falso-positivos) ou ausente em pacientes com sífilis e HIV coexistentes. Na maioria dos casos, contudo, esses testes continuam sendo úteis no diagnóstico e no manejo da sífilis nos pacientes com AIDS.

RESUMO

Sífilis

- A sífilis é causada pelo *T. pallidum* e tem três estágios. Na sífilis primária, uma lesão indolor se desenvolve na genitália externa e ocorre o aumento dos linfonodos regionais. A sífilis secundária se manifesta com linfadenopatia generalizada e lesões mucocutâneas que podem ser maculopapulares ou assumir a forma de lesões planas elevadas, chamadas condiloma plano (*condylomata lata*). A sífilis terciária pode causar aortite proximal e insuficiência aórtica; pode afetar o cérebro, as meninges e a medula espinhal ou causar lesões granulomatosas focais, chamadas gomas, em múltiplos órgãos.
- A sífilis congênita é causada pela transmissão materna de espiroquetas, principalmente durante os estágios primário e secundário da doença na mãe. Ela pode levar ao parto de um bebê natimorto ou causar danos generalizados ao tecido do fígado, do baço, do pulmão, dos ossos e do pâncreas.
- No exame histológico, a maioria das lesões sifilíticas exibe endarterite proliferativa e infiltração inflamatória rica em plasmócitos. As gomas têm uma área central de necrose cercada por infiltrados linfoplasmocitários e células epitelioides.
- O esteio do diagnóstico são os testes sorológicos. Os resultados dos testes para anticorpos não treponêmicos (VDRL e RPR) geralmente são positivos na doença inicial, mas podem ser negativos na doença avançada. Os resultados dos testes para anticorpos específicos do treponema tornam-se positivos mais tarde e permanecem positivos indefinidamente. Os treponemas também podem ser identificados pelo exame microscópico das lesões primárias e secundárias.

Gonorreia

A gonorreia é uma infecção sexualmente transmissível do trato geniturinário inferior, causada pela *Neisseria gonorrhoeae*. Entre as doenças de notificação compulsória nos Estados Unidos, a gonorreia é a segunda infecção do trato geniturinário mais frequente, somente atrás da infecção pela clamídia. Com estimativa de 650.000 casos por ano naquele país, continua sendo um dos principais problemas de saúde pública. A gravidade das infecções gonocócicas tem aumentado com o surgimento de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a múltiplos antibióticos.

Os seres humanos são o único reservatório natural de *N. gonorrhoeae*. O organismo é altamente exigente, e sua propagação requer o contato direto com a mucosa de pessoa infectada, geralmente durante a atividade sexual. As bactérias inicialmente se prendem ao epitélio da mucosa, particularmente as do tipo transicional ou colunar, usando uma variedade de moléculas e estruturas de aderência associadas à membrana, chamadas *pili* (pelos; Capítulo 8). Essa aderência evita que os organismos sejam carregados pelos fluidos corporais, como a urina e o muco endocervical. Em seguida, esses organismos penetram as células epiteliais e invadem os tecidos mais profundos do hospedeiro.

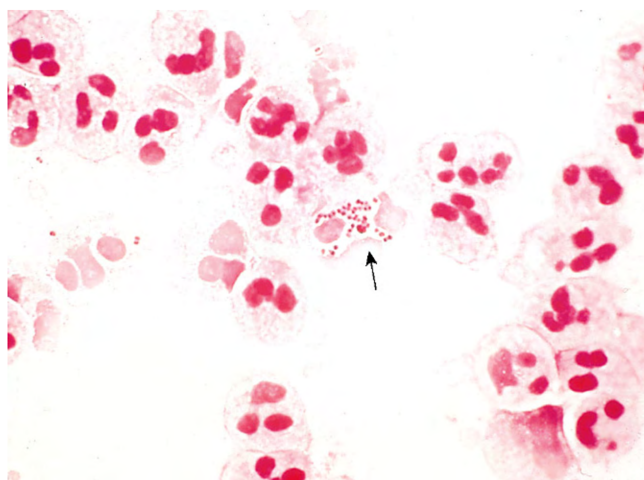


Figura 17-21 *Neisseria gonorrhoeae*. A coloração Gram do corrimento uretral revela diplococos intracelulares gram-negativos característicos (*seta*). *(Cortesia da Dra. Rita Gander, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)*

MORFOLOGIA

A ***N. gonorrhoeae*** provoca uma reação inflamatória supurativa intensa. Nos homens, ela se manifesta mais frequentemente como **corrimento uretral purulento**, associado a meato uretral edematoso e congesto. Diplococos gram-negativos, muitos no citoplasma dos neutrófilos, são facilmente identificados por coloração Gram do exsudato purulento (Fig. 17-21). A infecção ascendente pode resultar no desenvolvimento de **prostatite aguda**, **epididimite** (Fig. 17-22) ou **orquite**. Os abscessos podem complicar os casos severos. Os exsudatos uretrais e endocervicais tendem a ser menos notáveis nas mulheres, embora a inflamação aguda das estruturas adjacentes, como glândulas de Bartholin, seja bastante comum. A infecção ascendente que envolve o útero, as trompas de Falópio e os ovários resultam em **salpingite aguda**, às vezes complicada por abscessos tubo-ovarianos. O processo inflamatório agudo é seguido pelo desenvolvimento de tecido de granulação e cicatrizes, com resultantes estenoses ou outras deformações permanentes das estruturas envolvidas, o que dá origem à **doença inflamatória pélvica** (Capítulo 18).



Figura 17-22 Epididimite aguda causada por infecção gonocócica. O epidídimo está envolvido por um abscesso. O testículo normal é visto *à direita*.

Aspectos Clínicos

Na maioria dos homens infectados, a gonorreia se manifesta pela presença de *disúria, frequência urinária* e *exsudato uretral mucopurulento* em um período de 2-7 dias depois da infecção inicial. O tratamento com a terapia antimicrobiana apropriada conduz à erradicação do organismo e leva à resolução dos sintomas. As infecções não tratadas podem ascender e envolver a próstata, as vesículas seminais, o epidídimo e os testículos. Casos negligenciados podem complicar-se, com estenose uretral crônica e, nos casos mais avançados, esterilidade permanente. Os homens não tratados também podem tornar-se portadores crônicos da *N.gonorrhoeae*.

Entre os pacientes do sexo feminino, as infecções agudas adquiridas via intercurso vaginal podem ser assintomáticas ou associadas com *disúria, dor pélvica inferior* e *corrimento vaginal*. Os casos não tratados podem complicar-se pela ascendência da infecção, que leva à inflamação aguda das tubas uterinas (salpingite) e dos ovários. A cicatrização das tubas uterinas pode ocorrer, com resultante infertilidade ou risco aumentado de haver gravidez ectópica. A infecção gonocócica do trato genital superior pode espalhar-se pela cavidade peritoneal, onde o exsudato pode se estender da goteira parietocólica direita até a cúpula do fígado, o que resultaria em peri-hepatite gonocócica. Dependendo da prática sexual, outros lugares de infecções primárias, tanto nos homens quanto nas mulheres, incluem a orofaringe e a área anorretal, com as resultantes faringite aguda e proctite, respectivamente.

A *infecção disseminada* é muito menos comum do que a infecção local; ocorre em 0,5-3% dos casos de gonorreia e é mais comum nas mulheres do que nos homens. As manifestações incluem, mais comumente, tenossinovite, artrite e lesões cutâneas hemorrágicas ou pustulares. A endocardite e a meningite aparecem mais raramente. As cepas que causam a infecção disseminada geralmente são resistentes à ação lítica do sistema complemento, mas raros pacientes com deficiências de complemento herdadas são suscetíveis à disseminação sistêmica, independentemente da cepa infectante.

A infecção gonocócica pode ser transmitida aos bebês durante a passagem pelo canal do parto. Os recém-nascidos afetados podem desenvolver infecção purulenta dos olhos (*oftalmia neonatal*), importante causa de cegueira no passado. A aplicação rotineira de unguento antibiótico nos olhos dos recém-nascidos tem reduzido drasticamente esse distúrbio.

Tanto a cultura quanto uma variedade de testes que detectam os ácidos nucleicos específicos do organismo podem ser usadas para diagnosticar as infecções gonocócicas. A vantagem da cultura é que ela permite a determinação da sensibilidade ao antibiótico. Os testes baseados em ácidos nucleicos são mais rápidos e um pouco mais sensíveis do que a cultura, por isso estão sendo cada vez mais usados.

RESUMO

Gonorreia

- A gonorreia é uma DST comum que afeta o trato geniturinário. O controle da disseminação requer eficaz resposta imune mediada pelo complemento.
- Nos homens, há uma uretrite sintomática severa que pode se espalhar para a próstata, para o epidídimo e para os testículos. Nas mulheres, as lesões iniciais na cérvice e na uretra são menos proeminentes do que suas correspondentes nos homens, mas a infecção ascendente para as tubas uterinas e os ovários pode causar cicatrização e deformação, com consequente esterilidade.
- As mulheres grávidas podem transmitir a gonorreia para os recém-nascidos durante a passagem pelo canal do parto.
- O diagnóstico pode ser feito pela cultura dos exsudatos e por técnicas de amplificação do ácido nucleico.

Uretrite e Cervicite Não Gonocócicas

A uretrite e a cervicite não gonocócicas (UNG) são as formas mais comuns de DST. Uma variedade de organismos tem sido implicada na patogenia da UNG e da cervicite, incluindo *C. trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *U. urealyticum* e *Mycoplasma genitalium*. Aparentemente, a maioria dos casos é causada pelo *C. trachomatis*, e acredita-se que esse organismo seja a causa bacteriana de DSTs mais comum nos Estados Unidos. O *U. urealyticum* é o segundo causador mais comum de UNG. A infecção por gonorreia é frequentemente acompanhada pela infecção por clamídia.

A *C. trachomatis* é uma pequena bactéria gram-negativa e um patógeno intracelular obrigatório. Existe em duas formas. Na forma infecciosa, o *corpo elementar* é capaz de pelo menos sobreviver de forma limitada em ambiente extracelular. O corpo elementar é captado pelas células do hospedeiro, principalmente por meio de um processo de endocitose mediada por receptor. Uma vez dentro da célula, o corpo elementar se modifica em uma forma metabolicamente ativa, chamada *corpo reticulado*. Usando fontes de energia da própria célula, o corpo reticulado se replica e gera novos corpos elementares capazes de infectar outras células. Eles infectam, preferencialmente, as células epiteliais colunares.

As infecções pela *C. trachomatis* podem estar associadas ao amplo escopo de aspectos clínicos que são quase indistinguíveis daqueles causados pela *N.gonorrhoeae*. Assim sendo, os pacientes podem desenvolver epididimite, prostatite, doença inflamatória pélvica, faringite, conjuntivite, inflamação peri-hepática e, entre pessoas praticantes de sexo anal, proctite. A *C. trachomatis* também causa linfogranuloma venéreo (LGV), discutido na próxima seção.

Os aspectos morfológicos e clínicos da infecção por clamídia, com exceção do linfogranuloma venéreo, são quase idênticos aos da gonorreia. A infecção primária é caracterizada por corrimento mucopurulento que contém predominância de neutrófilos. Os organismos não são visíveis em cortes corados pelo Gram. Em contraste com o gonococo, a *C. trachomatis* não pode ser isolada com o uso dos meios de cultura convencionais. O diagnóstico é feito melhor por testes de amplificação do ácido nucleico na urina colhida. Embora a cultura possa ser feita por esfregaços genitais, ela não é possível na urina. Os testes moleculares também são mais sensíveis do que a cultura. Outra manifestação importante da infecção por clamídia é a *artrite reativa* (anteriormente conhecida como síndrome de Reiter), predominantemente em pacientes que são HLA-B27-positivos. Essa condição tipicamente se manifesta como uma combinação de uretrite, conjuntivite, artrite e lesões mucocutâneas generalizadas.

RESUMO

Uretrite Não Gonocócica e Cervicite

- A UNG e a cervitite são as formas mais comuns de DST. A maioria dos casos é causada pela *C. trachomatis*, e os demais, por *T. vaginalis*, *U. Urealyticum* e *M. genitalium*.
- *A C. trachomatis* é uma bactéria intracelular gram-negativa que causa doença que é clinicamente indistinguível da gonorreia, tanto nos homens quanto nas mulheres. O diagnóstico requer a detecção das bactérias por métodos moleculares. A cultura dos esfregaços genitais é possível, mas requer métodos especiais.
- Em pacientes HLA-B27-positivos, a *C. trachomatis* pode causar artrite reativa acompanhada por conjuntivite e lesões mucocutâneas generalizadas.

Linfogranuloma Venéreo

O linfogranuloma venéreo (LGV) é uma doença ulcerativa crônica causada por certas cepas da *C. trachomatis* que são distintas das que causam a UNG e a cervicite comuns já discutidas. É uma doença esporádica nos Estados Unidos e na Europa Ocidental, mas é endêmica em partes da Ásia, da África, da região do Caribe e da América do Sul. Como no caso do granuloma inguinal (discutido adiante), casos esporádicos de LGV são vistos, com maior frequência, entre pessoas que têm múltiplos parceiros sexuais.

MORFOLOGIA

O LGV pode apresentar-se como uretrite não específica, lesões papulares ou ulcerativas que envolvem a genitália inferior, linfadenopatia femoral e/ou inguinal sensível tipicamente unilateral e proctocolite. As lesões contêm **respostas inflamatórias neutrofílicas e granulomatosas mistas**. Com métodos especiais de coloração, número variável de inclusões de clamídia pode ser visto no citoplasma das células epiteliais ou das células inflamatórias. A linfadenopatia regional é comum e, geralmente, aparece em um período de 30 dias após a infecção. O envolvimento de linfonodos é caracterizado por reações inflamatórias granulomatosas associadas aos focos irregulares (quanto à forma) de necrose e à infiltração neutrofílica (**abscessos estrelados**). Com o tempo, as reações inflamatórias dão lugar a uma fibrose extensa que pode causar obstruções linfáticas locais e estenoses, o que produz um **linfedema**. Estenoses retais também ocorrem, particularmente nas mulheres. Nas lesões ativas, o diagnóstico de LGV pode ser feito por demonstrações do organismo em cortes de biópsia ou por esfregaços de exsudato. Em casos mais crônicos, o diagnóstico se baseia na demonstração dos anticorpos para os sorotipos apropriados de clamídia no sangue do paciente. Testes de amplificação do ácido nucleico também têm sido desenvolvidos.

Cancroide (Cancro Mole)

O cancroide, às vezes referido como "terceira" doença venérea (atrás da sífilis e da gonorreia), é uma infecção ulcerativa aguda causada pelo *Haemophilus ducreyi*, um pequeno cocobacilo gram-negativo. A doença é mais comum em áreas tropicais e subtropicais, e prevalece em grupos socioeconômicos mais baixos, particularmente entre homens que têm contato regular com prostitutas. *O cancroide é uma das causas mais comuns de úlceras genitais na África e no sudeste asiático*, onde funciona como um cofator na transmissão do HIV. O cancroide provavelmente não é diagnosticado nos Estados Unidos, pois muitas clínicas de DSTs não têm meios para isolar o *H. ducreyi*, e os testes baseados na reação em cadeia da polimerase (RCP) não estão amplamente disponíveis.

MORFOLOGIA

Em 4-7 dias após a inoculação, uma **pápula eritematosa** suave se desenvolve na genitália externa. Nos pacientes do sexo masculino, a lesão primária geralmente é no pênis. Nas mulheres, a maioria das lesões ocorre na vagina ou na área periuretral. Depois de um curso de vários dias, a superfície da lesão primária erode e produz uma **úlcera irregular**, que tende a ser mais dolorosa nos homens do que nas mulheres. Em contraste com o cancro primário da sífilis, a úlcera do cancroide não é endurecida, e múltiplas lesões podem aparecer. A base da úlcera é coberta por um exsudato grosseiro cinza-amarelado. Em aproximadamente 50% dos casos, os **linfonodos** regionais, particularmente na região inguinal, tornam-se maiores e macios entre a primeira e a segunda semana da inoculação primária. Nos casos não tratados, os linfonodos inflamados e aumentados (bubões) podem sofrer erosão na pele que os cobre e produzir úlceras drenantes crônicas.

Ao exame microscópico, a úlcera do cancroide contém uma zona superficial de debris neutrofílicos e fibrina, com uma zona subjacente de tecido de granulação que contém áreas de necrose e de vasos trombosados. Uma infiltração inflamatória linfoplasmocitária densa está presente debaixo da camada de tecido de granulação. Organismos cocobacilares, às vezes, são visíveis com preparos de coloração Gram ou pela prata, mas frequentemente estão obscurecidos pelo crescimento bacteriano geralmente presente na base da úlcera. Um diagnóstico definitivo do cancroide requer a identificação do *H. ducreyi* por meios especiais de cultura que não estão amplamente disponíveis em fontes comerciais. Mesmo quando tais meios são usados, a sensibilidade é menor que 80%. Portanto, o diagnóstico geralmente é baseado somente nas evidências clínicas.

Granuloma Inguinal

O granuloma inguinal é uma doença inflamatória crônica causada pelo *Calymmatobacterium granulomatis*, um cocobacilo diminuto encapsulado relacionado com o gênero *Klebsiella*. Essa doença é incomum nos Estados Unidos e na Europa Ocidental, mas é endêmica em áreas rurais de certas regiões tropicais e subtropicais. Quando ocorre em centros urbanos, a transmissão do *C. granulomatis* está tipicamente associada a histórico de múltiplos parceiros sexuais. Os casos não tratados são caracterizados por cicatrizes extensas, frequentemente associadas a obstrução linfática e a linfedema (elefantíase) da genitália externa. A cultura do organismo é difícil, e os testes baseados na reação em cadeia da polimerase (RCP) não estão amplamente disponíveis.

MORFOLOGIA

O granuloma inguinal começa como uma lesão papular elevada que envolve o epitélio escamoso estratificado úmido da genitália. A lesão, por fim, sofre ulceração acompanhada pelo desenvolvimento de um tecido de granulação abundante, que assume a forma de massa protuberante indolor e macia. À medida que a lesão aumenta, suas margens se tornam elevadas e endurecidas. Cicatrizes desfigurantes podem desenvolver-se nos casos não tratados, às vezes associados à formação de estenoses uretrais, vulvares ou anais. Os linfonodos regionais tipicamente são poupados ou exibem apenas alterações reativas não específicas, ao contrário do cancroide.

O exame microscópico das lesões ativas revela hiperplasia epitelial acentuada nas margens da úlcera, às vezes imitando um carcinoma (**hiperplasia pseudoepiteliomatosa**). Uma mistura de neutrófilos e células inflamatórias mononucleares se faz presente na base da úlcera e debaixo do epitélio circundante. Os organismos são demonstráveis nos esfregaços dos exsudatos corados com o Giemsa como diminutos cocobacilos dentro dos vacúolos nos macrófagos (corpos de Donovan). As colorações pela prata (p. ex., coloração de Warthin-Starry) também podem ser usadas para demonstrar o organismo.

RESUMO

Linfogranuloma Venéreo, Cancroide e Granuloma Inguinal

- O LGV é causado por sorotipos de *C. trachomatis* que são distintos dos que causam a UNG. O LGV está associado a uretrite, lesões genitais ulcerativas, linfadenopatia e envolvimento do reto. As lesões exibem tanto a inflamação aguda quanto a crônica. Elas progridem para fibrose, com consequente linfedema e formação de estenoses retais.
- A infecção pelo *H. ducreyi* causa uma infecção genital ulcerativa dolorosa chamada *cancroide*. O envolvimento do linfonodo inguinal ocorre em muitos casos e leva ao seu crescimento e ulceração. As úlceras exibem uma área superficial de inflamação aguda e necrose, com uma zona subjacente de tecido de granulação e infiltrado mononuclear. O diagnóstico é possível pela cultura do organismo.
- O *granuloma inguinal* é uma DST fibrosante crônica causada pela *C. granulomatis*. A lesão papular inicial na genitália se expande e ulcera, com a formação de estenoses uretrais, vulvares e anais em muitos casos. O exame microscópico revela tecido de granulação e intensa hiperplasia epitelial que pode imitar o padrão histológico do carcinoma de células escamosas. Os organismos são visíveis como pequenos cocobacilos intracelulares dentro dos vacúolos dos macrófagos (corpos de Donovan).

Tricomoníase

O *T. vaginalis* é um protozoário sexualmente transmissível causador frequente de vaginite. A forma trofozoíta adere à mucosa, onde causa lesões superficiais. Nas mulheres, a infecção pelo

T. vaginalis está frequentemente associada à perda da flora de bacilos Döderlein, produtores de ácido. Ela pode ser assintomática ou estar associada a prurido e a abundante corrimento vaginal amarelo e espumoso. A colonização uretral pode causar frequência urinária e disúria. A infecção pelo *T. vaginalis* é tipicamente assintomática nos homens, mas, em alguns casos, pode manifestar-se como UNG. O organismo geralmente é demonstrável em esfregaços de raspado vaginal.

Herpes Simples Genital

Ainfecção por herpes genital, ou herpes da genitália, é uma DST comum que afeta um número estimado de 50 milhões de pessoas nos Estados Unidos. Embora tanto o vírus 1 (HSV-1) quanto o 2 (HSV-2) do herpes simples possam causar infecções anogenitais ou orais, a maioria dos casos de herpes anogenitais é causada pelo HSV-2. *Em anos recentes, no entanto, tem havido um aumento no número de infecções genitais causadas pelo HSV-1, em parte devido à crescente prática de sexo oral.* A infecção pelo HSV genital pode ocorrer em qualquer população sexualmente ativa. Assim como as outras DSTs, o risco de infecção está diretamente relacionado com o número de contatos sexuais. Até 95% dos homens HIV-positivos que fazem sexo com homens são soropositivos para HSV-1 e/ou HSV-2. O HSV é transmitido quando o vírus entra em contato com a superfície da mucosa ou com a pele fissurada de um hospedeiro suscetível. Tal transmissão requer contato direto com pessoa infectada, pois o vírus é facilmente inativado à temperatura ambiente, particularmente se for seca.

MORFOLOGIA

As lesões iniciais da infecção pelo HSV genital são **dolorosas vesículas eritematosas** na mucosa ou na pele da genitália inferior e nas regiões extragenitais adjacentes. A área anogenital é uma região particularmente comum de infecção primária entre homens que fazem sexo com homens. As alterações histológicas incluem a presença de **vesículas intraepiteliais** acompanhadas por debris celulares necróticos, neutrófilos e células que abrigam inclusões virais intranucleares características. As clássicas **inclusões Cowdry tipo A** aparecem como uma estrutura intranuclear homogênea eosinofílica, cercada por um halo claro. As células infectadas comumente se fundem para formar um sincício multinucleado. As inclusões se coram prontamente com os anticorpos anti-HSV, o que permite um diagnóstico rápido e específico da infecção pelo HSV em cortes histológicos ou esfregaços. Os testes de imuno-histoquímica têm substituído, em larga escala, a detecção da infecção pelo HSV feita por exame citológico, que é menos sensível e mais propenso a resultados falso-positivos.

Aspectos Clínicos

Conforme já mencionado, tanto o HSV-1 quanto o HSV-2 podem causar infecção genital ou oral e ambos podem produzir lesões mucocutâneas primárias ou recorrentes que são clinicamente indistinguíveis. As manifestações da infecção pelo HSV variam consideravelmente, dependendo de a lesão ser primária ou recorrente. A infecção primária pelo HSV-2 é, com frequência, levemente sintomática. Em pessoas acometidas pela primeira vez, lesões vesiculares dolorosas são frequentemente acompanhadas por disúria, corrimento uretral, aumento e amolecimento dos linfonodos locais e manifestações sistêmicas, como febre, dores musculares e dor de cabeça. O HSV é transmitido ativamente durante esse período e continua a sê-lo até que as lesões na mucosa tenham se curado completamente. Os sinais e sintomas podem durar por várias semanas durante a fase primária da doença. As recorrências são muito mais comuns ao HSV-1 do que ao HSV-2 e tipicamente mais brandas e de menor duração do que no episódio primário. Assim como na infecção primária, o HSV é transmitido enquanto houver lesões ativas.

Em adultos imunocompetentes, o herpes genital geralmente não apresenta risco de morte. Entretanto, o HSV se põe como ameaça aos pacientes imunossuprimidos, nos quais a doença disseminada fatal pode desenvolver-se. Também apresenta risco de morte a *infecção do herpes neonatal*, que ocorre em cerca da metade dos bebês de parto normal de mães que sofrem de infeção primária ou recorrente pelo HSV genital. A infecção viral é adquirida durante a passagem pelo canal do parto. Sua incidência tem aumentado paralelamente com o aumento da infecção pelo HSV. *As manifestações do herpes neonatal, que se desenvolvem tipicamente durante a segunda semana de vida, incluem exantema, encefalite, pneumonite e necrose hepática.* Aproximadamente 60% dos bebês afetados morrem da doença, com significativa morbidez em cerca da metade dos sobreviventes. O diagnóstico laboratorial do herpes genital se baseia na cultura viral. Note-se, contudo, que a sensibilidade da cultura é baixa, especialmente para lesões recorrentes, e cai rapidamente à medida que as lesões começam a se curar. Testes diagnósticos moleculares também estão disponíveis, mas são usados principalmente no diagnóstico do herpes extragenital, em particular quando há infecções do sistema nervoso central.

Infecção pelo Papilomavírus Humano

O HPV causa uma série de proliferações escamosas no trato genital, incluindo o condiloma acuminado, assim como várias lesões pré-cancerosas que comumente se transformam em carcinomas, que envolvem, mais comumente, a cérvice (Capítulo 18), mas que também ocorrem no pênis, na vulva e nas amídalas orofaríngeas. Os condilomas acuminados (*condylomata acuminata*), também conhecidos como verrugas venéreas, são causados pelos tipos 6 e 11 do HPV. Essas lesões ocorrem no pênis e na genitália feminina. Elas não devem ser confundidas com os *condylomata lata* da sífilis secundária. A infecção pelo HPV genital pode ser transmitida aos recém-nascidos durante o parto vaginal. Papilomas recorrentes e potencialmente fatais do trato respiratório superior podem desenvolver-se subsequentemente nos bebês afetados.

MORFOLOGIA

Nos homens, o condiloma acuminado geralmente ocorre no sulco coronal ou na face interna do prepúcio, onde varia quanto ao tamanho e à forma e de lesões sésseis a proliferações papilares grandes que medem vários centímetros de diâmetro. Nas mulheres, ocorrem comumente na vulva. Exemplos da aparência microscópica dessas lesões são apresentados no Capítulo 18.

RESUMO

Vírus do Herpes Simples e Infecções pelo Papilomavírus Humano

- O HSV-2 e, menos comumente, o HSV-1 podem causar infecções genitais. A infecção inicial (primária) causa dolorosas vesículas intraepiteliais eritematosas na mucosa e na

pele da genitália externa, acompanhadas pelo crescimento dos linfonodos. As lesões recorrentes são mais comuns ao HSV-1 do que ao HSV-2 e, em geral, menos dolorosas e extensas do que as lesões primárias.

- No exame histológico, as vesículas da infecção pelo HSV contêm células necróticas e células gigantes multinucleadas fundidas, com inclusões intranucleares (Cowdry tipo A) que se coram com os anticorpos contra o vírus.
- O herpes neonatal pode apresentar risco de morte e ocorre nos recém-nascidos de mãe com herpes genital. Os bebês afetados têm herpes generalizada frequentemente associado a encefalite e consequente alta taxa de mortalidade.
- O HPV causa muitas lesões proliferativas da mucosa genital, incluindo condiloma acuminado, lesões pré-cancerosas e cânceres invasivos.

BIBLIOGRAFIA

Bahrami A, Ro JY, Ayala AG: An overview of testicular germ cell tumors. Arch Pathol Lab Med 131:1267, 2007.

Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, et al: Penile cancer: epidemiology, pathogenesis, and prevention. World J Urol 27:141, 2009. *[A systematic review of the literature evaluating penile carcinogenesis, risk factors, and molecular mechanisms involved.]*

Bushman W: Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. Urol Clin N Am 36:403, 2009.

Centers for Disease Control, Prevention, Workowski KA, Berman SM: Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2006. MMWR Recomm Rep 55:1, 2006. *[An excellent updated review along with treatment recommendations.]*

Clark PE: Bladder cancer. Curr Opin Oncol 19:241, 2007. *[Reviews the diagnosis and management of both more superficial and advanced bladder cancer.]*

Donovan B: Sexually transmitted infections other than HIV. Lancet 363:545, 2004. *[A clinical review of STDs.]*

Epstein JI: An update of the Gleason grading system. J Urol 183:433, 2010.

Gori S, Porrozzi S, Roila F, et al:: Germ cell tumours of the testis. Crit Rev Oncol Hematol 53:141, 2005. *[An informative review of the predisposing factors, clinical features, and treatment of testicular neoplasms.]*

Hsing AW, Chokkalingam AP: Prostate cancer epidemiology. Front Biosci 11:1388, 2006.

Loeb SA, Catalona WJ: Prostate-specific antigen in clinical practice. Cancer Lett 249:30, 2007. *[An excellent summary of clinical use of PSA.]*

Le BV, Schaeffer AJ: Genitourinary pain syndromes, prostatitis and lower urinary tract symptoms. Urol Clin North Am 36:527, 2009. *[A recent review of the etiology, diagnosis, symptoms, and treatment of prostatitis and interstitial cystitis along with pelvic pain syndromes.]*

Lee PK, Wilkins KB: Condyloma and other infections including human immunodeficiency virus. Surg Clin North Am 90:99, 2010.

Makorov DV, Loeb S, Getzenberg RH, Partin AW: Biomarkers for prostate cancer. Annu Rev Med 60:139, 2009. *[A review covering PSA and possible new prostate cancer biomarkers that are under evaluation.]*

Mitra AP, Cole RJ: Molecular pathogenesis and diagnostics of bladder cancer. Annu Rev Pathol 4:251, 2008.

Nelson WG, De Marzo AM, Yegnasubramanian S: Epigenetic alterations in human prostate cancers. Endocrinology 150:3991, 2009.

Patel AK, Chapple CR: Medical management of lower urinary tract symptoms in men: current treatment and future approaches. Nat Clin Pract Urol 5:211, 2008. *[This article also clarifies the terminology used to evaluate men with lower urinary tract symptoms.]*

Rapley EA, Nathanson KL: Predisposition alleles for testicular germ cell tumour. Curr Opin Genes Dev 20:225, 2010. *[An update on inherited risk factors in germ cell tumors.]*

Shand RL, Gelmann EP: Molecular biology of prostate-cancer pathogenesis. Curr Opin Urol 16:123, 2006.

Sulak PJ: Sexually transmitted diseases. Semin Reprod Med 21:399, 2003. *[An exhaustive review of STDs.]*

Página deixada intencionalmente em branco

CAPÍTULO

18 Sistema Genital Feminino e Mama

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

VULVA

A *vulva* é a genitália externa feminina e inclui a pele com pelo e mucosa úmidas nessa região. Os distúrbios da vulva são mais frequentemente inflamatórios, o que os torna mais desconfortáveis que graves. Os tumores malignos da vulva, embora ofereçam risco à vida, são raros.

VULVITE

Uma das causas mais comuns de vulvite é a inflamação reativa em resposta a um estímulo exógeno, seja um irritante (dermatite irritante de contato), seja um alérgeno (dermatite alérgica de contato). O traumatismo induzido pelo ato de coçar, secundário à "coceira" (prurido) intensa associada, muitas vezes agrava a condição primária.

A dermatite eczematosa irritante de contato manifesta-se como exsudação eritematosa bem definida e pápulas e placas crostosas (Capítulo 23), podendo ser uma reação a urina, sabões, detergentes, antissépticos, desodorantes ou álcool. A dermatite alérgica tem aparência clínica semelhante e pode resultar de alergia a perfumes, aditivos em cremes, loções e sabonetes, tratamentos químicos no vestuário e outros antígenos.

A vulvite também pode ser causada por infecções que, nesse caso, muitas vezes são sexualmente transmissíveis (Capítulo 17). Os mais importantes desses agentes infecciosos na América do Norte são o papilomavírus humano (HPV),

*Agradecemos muito as contribuições dos Drs. Susan Lester (Doenças da Mama) e Anthony Montag (Doenças do Sistema Genital Feminino).

o agente causador do condiloma acuminado e da neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) (discutido adiante); o vírus herpes simples (HSV-1 ou 2), o agente do herpes genital com sua erupção vesicular típica; *N. gonorrhoeae*, uma causa de infecção supurativa das glândulas vulvovaginais; *Treponema pallidum*, o patógeno da sífilis, em associação com o cancro primário em local vulvar de inoculação; e *Candida*, também uma causa potencial de vulvite.

Uma complicação importante da vulvite é a obstrução dos ductos excretores das glândulas de Bartholin. Esse bloqueio pode resultar na dilatação dolorosa das glândulas (cisto de Bartholin) e formação de abscesso.

DISTÚRBIOS EPITELIAIS NÃO NEOPLÁSICOS

O epitélio da mucosa vulvar pode sofrer tanto adelgaçamento atrófico como espessamento hiperplásico, muitas vezes sob a forma de líquen escleroso e líquen simples crônico, respectivamente.

Líquen Escleroso

O líquen escleroso é caracterizado por adelgaçamento da epiderme, desaparecimento das cristas interpapilares, degeneração hidrópica das células basais, fibrose dérmica e infiltrado celular inflamatório mononuclear e perivascular escasso (Fig. 18-1). Ele aparece como placas brancas e lisas (denominadas *leucoplasia*) ou pápulas que, com o tempo, podem se estender e coalescer. Quando a vulva inteira é acometida, os lábios tornam-se um pouco atróficos e enrijecidos, e o orifício vaginal fica contraído. O líquen escleroso ocorre em todas as faixas etárias, mas acomete mais comumente mulheres pós-menopáusicas. A patogenia é incerta, mas a presença de células T ativadas no infiltrado inflamatório subepitelial e o aumento da frequência dos distúrbios autoimunes em mulheres acometidas sugerem etiologia autoimune. O líquen escleroso é benigno; no entanto, pequena porcentagem de mulheres (1-5%) com líquen escleroso sintomático desenvolve carcinoma de células escamosas da vulva.

Líquen Simples Crônico

O líquen simples crônico é marcado por espessamento epitelial (particularmente do estrato granuloso) e hiperqueratose. O aumento da atividade mitótica é observado nas camadas basal e suprabasal; no entanto, não há nenhuma atipia epitelial (Fig. 18-1). A infiltração leucocitária da derme é algumas vezes pronunciada. Essas alterações inespecíficas são consequência da irritação crônica, geralmente causada por prurido relacionado a uma dermatose inflamatória subjacente. O líquen simples crônico aparece como uma área de leucoplasia. Com lesões isoladas, não se encontrou predisposição aumentada para câncer, mas o líquen simples crônico muitas vezes está presente nas margens do câncer vulvar estabelecido, levantando a possibilidade de uma associação com a doença neoplásica.

O líquen escleroso e o líquen simples crônico podem coexistir em diferentes áreas do corpo na mesma pessoa, e ambas as lesões podem tomar a forma de leucoplasia. Manchas ou placas brancas similares também são observadas em uma variedade de outras dermatoses benignas, como psoríase e líquen plano (Capítulo 23), bem como em lesões malignas da vulva, como carcinoma de células escamosas *in situ* e carcinoma de células escamosas invasivo. Assim, a biópsia e o exame microscópico são necessários para diferenciar essas lesões de aparência clinicamente semelhante.

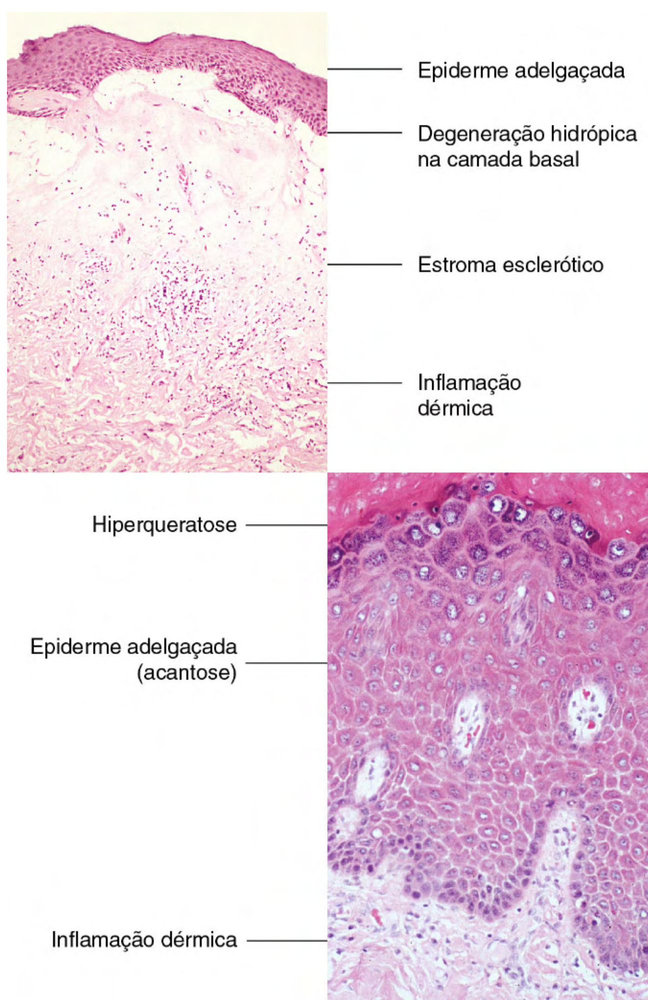


Figura 18-1 *Painel superior*, Líquen escleroso. *Painel inferior*, Líquen simples crônico. As características principais das lesões estão marcadas.

RESUMO

Distúrbios Epiteliais Não Neoplásicos

- O líquen escleroso é caracterizado pelo epitélio atrófico, geralmente com fibrose dérmica.
- O líquen escleroso carrega um risco levemente maior de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas.
- O líquen simples crônico é caracterizado por epitélio espessado (hiperplasia), geralmente com infiltrado inflamatório.
- As lesões de líquen escleroso e líquen simples crônico devem passar por biópsia para diferenciá-las definitivamente de outras causas de leucoplasia, como carcinoma de células escamosas da vulva.

TUMORES

Condilomas

Condiloma é o nome dado a qualquer lesão verrucosa da vulva. A maioria dessas lesões pode ser atribuída a uma de duas formas distintas. Os *Condilomas lata*, atualmente não muito observados, são lesões planas, úmidas e minimamente elevadas que ocorrem na sífilis secundária (Capítulo 17). Os mais comuns, os *condilomas acuminados*, podem ser papilares e distintamente elevados ou um pouco planos e rugosos. Eles podem ocorrer em qualquer lugar na superfície anogenital, às vezes como lesão única, mas com mais frequência como lesões múltiplas. Quando localizados na vulva, variam de alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro e são rosa-avermelhados ou marrom-rosados (Fig. 18-2). No exame histológico, o aspecto celular típico é a coilocitose, uma alteração citopática caracterizada por vacuolização citoplasmática perinuclear e contornos nucleares enrugados, que é uma característica da infecção por HPV (Fig. 18-2, ver também o Capítulo 17). Na verdade, os condilomas acuminados são fortemente associados aos subtipos 6 e 11 de HPV. O HPV pode ser transmitido de maneira venérea, e lesões idênticas ocorrem em homens no pênis e ao redor do ânus. As infecções por HPV 6 e 11 carregam baixo risco de transformação maligna e, por isso, condilomas vulvares normalmente não evoluem para câncer.

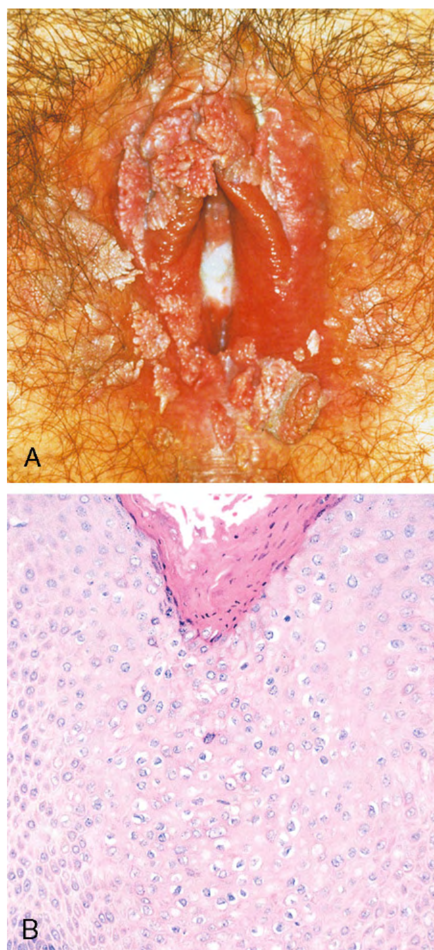


Figura 18-2 **A**, Condilomas numerosos da vulva. **B,** Características histopatológicas do condiloma acuminado incluem acantose, hiperqueratose e vacuolização citoplasmática (coilocitose, *centro*).

(A, Cortesia do Dr. Alex Ferenczy. McGill University, Montreal, Quebec, Canadá.)

Carcinoma de Vulva

O carcinoma de vulva representa cerca de 3% de todos os cânceres do trato genital feminino, ocorrendo principalmente em mulheres com mais de 60 anos de idade. Aproximadamente 90% dos carcinomas de células escamosas; os outros tumores são, principalmente, adenocarcinomas ou carcinomas de células basais.

Parecem existir duas formas distintas de carcinoma de células escamosas vulvar. A forma menos comum está relacionada a cepas de HPV de alto risco (principalmente os subtipos 16 e 18 de HPV) e ocorre em mulheres de meia-idade, principalmente fumantes de cigarro. Nessa forma, o aparecimento de carcinoma muitas vezes é precedido de alterações pré-cancerosas no epitélio, chamadas de *neoplasia intraepitelial vulvar* (NIV). A NIV evolui na maioria dos pacientes para graus maiores de atipia e subsequentemente sofre transformação para carcinoma *in situ*; no entanto, a progressão para carcinoma invasivo não é inevitável, e muitas vezes ocorre depois de muitos anos. Fatores ambientais, como tabagismo e imunodeficiência, parecem aumentar o risco de tal progressão.

Uma segunda forma de carcinoma vulvar ocorre em mulheres mais velhas. Não está associada ao HPV, mas muitas vezes é precedida por anos de alterações epiteliais reativas, principalmente líquen escleroso. O epitélio sobrejacente frequentemente não apresenta alterações citológicas típicas de NIV, mas pode apresentar atipia sutil da camada basal e queratinização basal. Os tumores invasivos dessa forma tendem a ser bem diferenciados e altamente queratinizados.

MORFOLOGIA

NIV e carcinomas precoces de vulva manifestam-se como áreas de **leucoplasia** na forma de manchas esbranquiçadas de espessamento epitelial. Em cerca de 25% dos casos, as lesões são pigmentadas devido à presença de melanina. Ao longo do tempo, essas áreas são transformadas em **tumores endofíticos** ulcerativos ou **exofíticos** evidentes. Os tumores positivos para HPV muitas vezes são multifocais, verrucosos, e tendem a ser **carcinomas de células escamosas** pouco diferenciados, enquanto tumores negativos para HPV são geralmente unifocais e, normalmente, manifestam-se como carcinomas de células escamosas queratinizados bem diferenciados.

Ambas as formas de carcinoma vulvar tendem a permanecer restritos ao seu local de origem por alguns anos, mas por fim invadem e se espalham, geralmente primeiro para os nódulos regionais. O risco de metástase correlaciona-se com o tamanho do tumor e a profundidade da invasão. Mulheres com tumores menores que 2 cm de diâmetro têm cerca de 90% de sobrevida de cinco anos após a excisão radical, enquanto apenas 20% daquelas com lesões em estágio avançado sobrevivem por 10 anos.

Doença de Paget Extramamária

A doença de Paget é uma proliferação intraepidérmica de células epiteliais malignas que pode ocorrer na pele da vulva ou mamilo da mama. No entanto, ao contrário da mama, onde a doença de Paget é praticamente sempre associada a um carcinoma

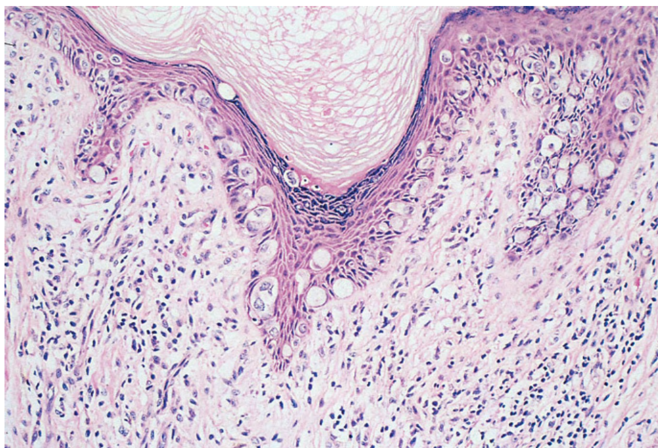


Figura 18-3 Doença de Paget da vulva, com grandes células tumorais, citoplasma claro e abundante espalhado por toda a epiderme.

subjacente, a maioria dos casos de doença de Paget vulvar (extramamária) não demonstrou tumor subjacente. Em vez disso, as células de Paget vulvares mais comumente parecem surgir das células progenitoras epidérmicas. Apenas ocasionalmente a doença de Paget nessa localização é acompanhada por tumor subepitelial ou submucoso que resulta em estrutura anexial, tipicamente de glândulas sudoríparas.

A doença de Paget manifesta-se como placa crostosa, escamosa e vermelha, que pode imitar a aparência de uma dermatite inflamatória. No exame histológico, células epitelioides grandes com citoplasma finamente granular, abundante e pálido, e vacúolos citoplasmáticos ocasionais se infiltram na epiderme, sozinhos ou em grupos (Fig. 18-3). A presença de mucina, como detectado pela coloração ácido periódico de Schiff (PAS), é útil em distinguir a doença de Paget do melanoma vulvar, que não tem mucina.

A doença de Paget intraepidérmica pode persistir por anos ou mesmo décadas sem evidências de invasão. No entanto, quando há um tumor associado envolvendo anexos da pele, as células de Paget podem invadir localmente e, por fim, causar metástase. Após a ocorrência de metástase, o prognóstico é sombrio.

RESUMO

Carcinoma de Células Escamosas da Vulva

- Carcinomas de células escamosas vulvares relacionados ao HPV geralmente são lesões pouco diferenciadas e às vezes multifocais. Eles costumam evoluir de neoplasia intraepitelial vulvar (NIV).
- Carcinomas de células escamosas vulvares não relacionados ao HPV ocorrem em mulheres mais velhas, geralmente são bem diferenciados, unifocais e frequentemente associados ao líquen escleroso ou outras condições inflamatórias.

Doença de Paget da Vulva

- A doença de Paget vulvar é caracterizada por placa escamosa e vermelha causada pela proliferação de células epiteliais malignas dentro da epiderme; geralmente não há carcinoma subjacente, ao contrário da doença de Paget do mamilo.
- Coloração positiva para PAS distingue as células da doença de Paget do melanoma.

VAGINA

Em mulheres adultas, a vagina raramente é um local de doença primária. Mais frequentemente, está envolvida secundariamente, por câncer ou infecções decorrentes de órgãos adjacentes (p. ex., colo do útero, vulva, bexiga, reto).

As anomalias congênitas da vagina felizmente são incomuns e incluem entidades como a ausência total da vagina, vagina septada ou dupla (geralmente associada a colo do útero septado e, às vezes, útero septado) e cistos do ducto de Gartner laterais congênitos decorrentes da persistência de restos do ducto de Wolff persistente do ducto mesonéfrico.

VAGINITE

A vaginite é uma condição relativamente comum, geralmente transitória e sem consequência clínica. Está associada à produção de corrimento vaginal (leucorreia). Grande variedade de microrganismos está envolvida, incluindo bactérias, fungos e parasitas. Muitos são comensais normais que se tornam patogênicos apenas em caso de diabetes, antibioticoterapia sistêmica (que causa perturbação da flora microbiana normal), imunodeficiência, gravidez ou aborto recente. Nos adultos, a infecção primária gonorreica da vagina é incomum. Os únicos outros microrganismos dignos de menção, porque são agressores frequentes, são *Candida albicans* e *Trichomonas vaginalis*. Vaginite por *Candida* (monilial) é caracterizada por corrimento branco coalhado. Esse microrganismo é parte da flora vaginal normal em cerca de 5% das mulheres, de modo que o aparecimento de infecção sintomática quase sempre envolve uma das influências predisponentes citadas anteriormente ou superinfecção por uma cepa nova e mais agressiva. O *T. vaginalis* produz um corrimento aquoso e abundante verde-acinzentado onde os parasitas podem ser identificados por microscopia. *Trichomonas* também podem ser identificadas em cerca de 10% das mulheres assintomáticas; assim, a infecção ativa geralmente decorre da transmissão sexual de uma nova cepa.

NEOPLASIAS MALIGNAS

Carcinoma de Células Escamosas

O carcinoma de células escamosas da vagina é um câncer extremamente raro que normalmente ocorre em mulheres com mais de 60 anos de idade, no quadro de fatores de risco semelhantes aos associados ao carcinoma do colo do útero (discutido adiante). A neoplasia intraepitelial vaginal é uma lesão precursora que está quase sempre associada à infecção pelo HPV. O carcinoma de células escamosas invasivo da vagina está associado à presença de DNA de HPV em mais da metade dos casos, presumivelmente derivado de NIV positivo para HPV.

Adenocarcinoma de Células Claras

Em 1970, o adenocarcinoma de células claras, um tumor muito raro, foi identificado em um grupo de mulheres jovens cujas mães tomaram dietilestilbestrol durante a gravidez para prevenir a ameaça de aborto. Estudos de acompanhamento determinaram que a incidência desse tumor em pessoas expostas ao dietilestilbestrol no útero foi baixa (menos de um por 1.000, embora cerca de 40 vezes maior do que a população não exposta). No entanto, uma vez que esse agente foi largamente utilizado naquela época, parece estar associado a um risco persistentemente elevado de câncer naquelas expostas. Em cerca de 33% das mulheres expostas, pequenas inclusões glandulares ou microcísticas aparecem na mucosa vaginal. Essas lesões benignas são vistas como focos vermelhos de aparência granular, que no exame histológico são revestidos por células colunares mucossecretoras ou ciliadas. Essa condição clínica é chamada de *adenose vaginal*, e é a partir de tais lesões precursoras que surge o adenocarcinoma de células claras.

Sarcoma Botrioide

O sarcoma botrioide (rabdomiossarcoma embrionário) é uma forma rara de câncer primário vaginal que se manifesta como massas polipoides moles. Geralmente é encontrado em lactentes e crianças menores de cinco anos de idade. Também pode ocorrer em outros locais, como bexiga urinária e canais biliares. Essas lesões são descritas com mais detalhe no Capítulo 20.

COLO DO ÚTERO

A maioria das lesões cervicais é de inflamações relativamente banais (cervicites), mas o colo do útero também é local de um dos cânceres mais comuns em mulheres em todo o mundo.

CERVICITE

As condições inflamatórias do colo do útero são extremamente comuns e estão associadas a corrimento vaginal purulento. As cervicites podem ser subclassificadas como infecciosas ou não infecciosas, embora a diferenciação seja difícil devido à presença de uma flora vaginal normal que inclui aeróbios e anaeróbios vaginais incidentais, estreptococos, estafilococos, enterococos e *Escherichia coli*.

Muito mais importantes são *Chlamydia tracomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *T. vaginalis*, *Candida* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, HSV-2 (o agente do herpes genital) e determinados tipos de HPV, sendo que todos são, muitas vezes, sexualmente transmissíveis. O *C. trachomatis* é de longe o mais comum desses patógenos, representando até 40% dos casos de cervicite encontrados na clínica de doença sexualmente transmissível (DST). Embora menos comuns, as infecções herpéticas são notáveis porque a transmissão entre bebê e mãe durante o parto pode resultar em infecção herpética sistêmica grave e, às vezes, fatal no recém-nascido.

MORFOLOGIA

A cervicite inespecífica pode ser **aguda** ou **crônica**. A **forma aguda**, relativamente incomum, é limitada a mulheres no período pós-parto e geralmente causada por estafilococos ou estreptococos. A cervicite crônica consiste em inflamação e regeneração epitelial, sendo que algum grau é comum em todas as mulheres em idade reprodutiva. O epitélio cervical pode apresentar hiperplasia e alterações reativas nas mucosas escamosa e colunar. Subsequentemente, o epitélio colunar sofre metaplasia escamosa.

A cervicite comumente chama a atenção no exame de rotina ou devido à leucorreia. A cultura do corrimento deve ser interpretada com cautela porque (como mencionado anteriormente) microrganismos comensais estão praticamente sempre presentes. Apenas a identificação de patógenos conhecidos é útil.

NEOPLASIAS DO COLO DO ÚTERO

A maioria dos tumores de colo do útero é de origem epitelial e é causada por cepas oncogênicas do papilomavírus humano (HPV). Durante o desenvolvimento, o epitélio colunar mucossecretor da endocérvice é unido à cobertura epitelial escamosa da ectocérvice na abertura do colo do útero. Com o início da puberdade, a junção escamocolunar sofre eversão, tornando o epitélio colunar visível na ectocérvice. As células colunares expostas, no entanto, subsequentemente sofrem metaplasia escamosa, formando uma região chamada *zona de transformação* (Fig. 18-4).

PATOGENIA

O HPV, o agente causador da neoplasia cervical, tem tropismo para as células escamosas imaturas da zona de transformação. A maioria das infecções por HPV é transitória e eliminada em poucos meses por uma resposta inflamatória aguda e crônica. No entanto, um subconjunto de infecções persiste, e algumas delas progridem para neoplasia intraepitelial cervical (NIC), uma lesão precursora a partir da qual mais carcinomas invasivos do colo do útero se desenvolvem.

O HPV é detectável por métodos moleculares em quase todos os casos de NIC e carcinoma cervical. Fatores de risco

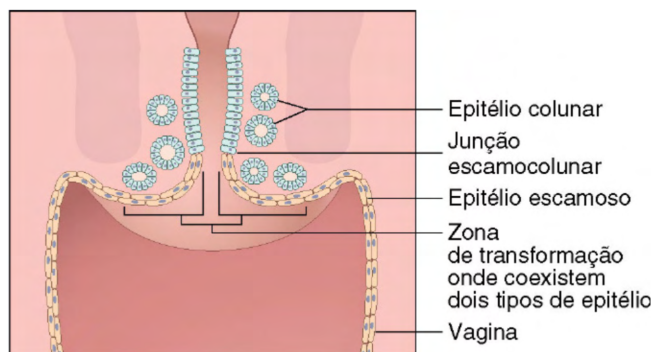


Figura 18-4 Desenvolvimento da zona de transformação cervical.

importantes para o desenvolvimento de NIC e carcinoma invasivo; portanto, estão diretamente relacionados com a exposição ao HPV e incluem:

- Idade precoce na primeira relação sexual
- Múltiplos parceiros sexuais
- Parceiro masculino com múltiplos parceiros sexuais anteriores
- Infecção persistente por cepas de alto risco de vírus do papiloma

Embora a infecção por HPV ocorra nas células escamosas mais imaturas da camada basal, a replicação do DNA de HPV ocorre em células escamosas sobrejacentes mais diferenciadas. Células escamosas nessa fase de maturação normalmente não replicam o DNA, mas as células escamosas infectadas por HPV, sim, como consequência da expressão de duas oncoproteínas potentes codificadas no genoma do HPV, chamadas E6 e E7. As proteínas E6 e E7 ligam e inativam dois supressores tumorais críticos, o p53 e o Rb, respectivamente (Capítulo 5) e, ao fazê-lo, promovem o crescimento e o aumento da suscetibilidade a mutações adicionais que podem, eventualmente, levar à carcinogênese.

Os sorotipos reconhecidos de HPV podem ser classificados como tipos de alto ou baixo risco com base em sua propensão para induzir carcinogênese. A infecção de alto risco por HPV é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de NIC e carcinoma. Duas cepas de alto risco de HPV, os tipos 16 e 18, são responsáveis por aproximadamente 70% dos casos de NIC e carcinoma cervical. Em geral, infecções com sorotipos de alto risco de HPV são mais propensos a persistir, o que é um fator de risco para a progressão para o carcinoma. Esses subtipos de HPV também apresentam propensão a integrar o genoma da célula hospedeira, um evento que está ligado à progressão. Cepas de baixo risco de HPV (p. ex., dos tipos 6 e 11), por outro lado, estão associadas ao desenvolvimento de condilomas do trato genital inferior (Fig. 18-5) e não se integram ao genoma do hospedeiro, permanecendo como DNA viral livre epissômico. Apesar da forte associação da infecção pelo HPV com o câncer do colo do útero, o HPV não é suficiente para conduzir o processo neoplásico. Como mencionado adiante, várias lesões precursoras de alto grau de infecção por HPV não progridem para câncer invasivo. A progressão de displasias cervicais para câncer do colo do útero tem sido atribuída a diversos fatores, como estado imune e hormonal ou coinfecção com outros agentes sexualmente transmissíveis. Mais recentemente, as mutações adquiridas somaticamente no gene supressor de tumor *LKB1* foram identificadas em mais de 20% dos cânceres cervicais. *LKB1* foi primeiro identificado como o gene mutado na síndrome de Peutz-Jeghers, uma condição autossômica dominante, caracterizada por pólipos hamartomatosos do trato GI (Capítulo 14), e risco significativamente elevado de doenças malignas epiteliais em uma variedade de locais anatômicos, incluindo o colo do útero. O *LKB1* também é frequentemente inativado no câncer de pulmão. A proteína LKB1 é uma cinase de serina-treonina que fosforila e ativa o AMPK, um sensor metabólico. O AMPK regula, por sua vez, o crescimento celular através do complexo mTOR.

Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC)

A carcinogênese relacionada com o HPV começa com a alteração pré-cancerosa epitelial denominada NIC, que geralmente precede o desenvolvimento de um câncer evidente por muitos anos, por vezes décadas. Em consonância com essa ideia, a incidência de NIC atinge o ponto máximo por volta dos 30 anos de idade, enquanto o carcinoma invasivo atinge o ponto máximo por volta dos 45 anos de idade.

A NIC normalmente começa com displasia de baixo grau (NIC I) e progride para displasia moderada (NIC II) e, então, displasia grave (NIC III) ao longo do tempo; entretanto, exceções foram relatadas, e alguns pacientes já têm NIC III quando a condição é diagnosticada pela primeira vez. De modo geral, quanto maior o grau de NIC, maior a probabilidade de progressão; é importante destacar, no entanto, que em muitos casos até mesmo lesões de alto grau não evoluem para o câncer, e podem até regredir. Como as decisões sobre o manejo do paciente são de dois níveis (ou seja, observação *versus* tratamento cirúrgico), esse sistema de classificação de três níveis foi recentemente simplificado para um sistema de dois níveis, com NIC I renomeado para **lesão intraepitelial escamosa de baixo grau** (LIEBG) e NIC II e NIC III combinados em uma categoria denominada **lesão intraepitelial escamosa de alto grau** (LIEAG). Como mostrado na Tabela 18-1, a decisão de tratar LIEAG e observar LIEBG é baseada nas diferenças das histórias naturais desses dois grupos de lesões.

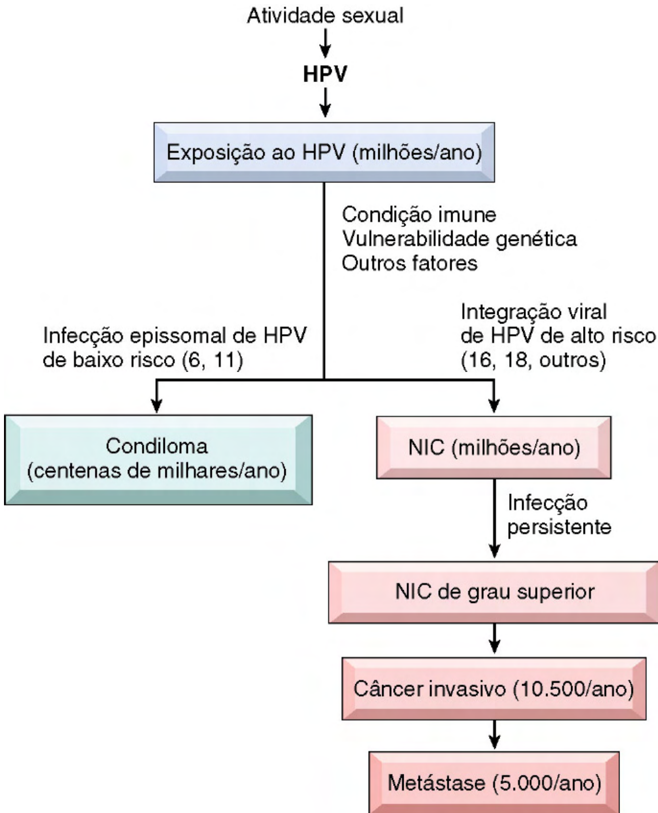


Figura 18-5 Consequências possíveis da infecção por papilomavírus humano (HPV). A progressão é associada à integração do vírus e à aquisição de mutações adicionais, como discutido no texto. NIC, neoplasia intraepitelial cervical.

Tabela 18-1 História Natural das Lesões Intraepiteliais Escamosas (LIE)

Lesão	Regridem	Persistem	Progridem
LIEBG [LSIL] (NIC I)	60%	30%	10% (para LIAG)
LIEAG [HSIC] (NIC II, III)	30%	60%	10% (para carcinoma)*

LIEBG, LIE de baixo grau; LIEAG, LIE de alto grau.
*Progressão dentro de 10 anos.

Lesões pré-cancerosas do colo do útero estão associadas a anormalidades em preparações citológicas (exame de Papanicolau) que podem ser detectadas muito antes que qualquer anormalidade seja visível na inspeção macroscópica. A detecção precoce de alterações displásicas é a razão para o teste de Papanicolau (PAP), no qual as células são raspadas da zona de transformação e microscopicamente examinadas. Até hoje, o exame de Papanicolau continua sendo o teste de triagem para câncer mais bem-sucedido já desenvolvido. Nos Estados Unidos, o teste de Papanicolau reduziu drasticamente a incidência de tumores invasivos do colo do útero para cerca de 12.000 casos por ano, com mortalidade de cerca de 4.000 por ano; na verdade, o câncer do colo do útero não está mais classificado entre as 10 principais causas de morte por câncer em mulheres americanas. Paradoxalmente, a incidência de NIC aumentou para o seu atual nível de mais de 50.000 casos por ano. O aumento da detecção certamente contribuiu para isso.

A recém-introduzida vacina quadrivalente contra o HPV para os tipos 6, 11, 16 e 18 é muito eficaz na prevenção de infecções de HPV e, com isso, espera-se que reduza em muito a frequência das verrugas genitais e cânceres de colo de útero associados a esses sorotipos de HPV. Apesar da sua eficácia, a vacina não substitui a necessidade do exame de rotina para o câncer de colo de útero — muitas mulheres em situação de risco já estão infectadas, e a vacina protege apenas contra alguns dos muitos sorotipos oncogênicos de HPV.

MORFOLOGIA

A Figura 18-6 ilustra os três estágios de NIC. **NIC I** é caracterizado por alterações displásicas no terço inferior do epitélio escamoso e alterações coilocitóticas nas camadas superficiais do epitélio. Em **NIC II**, a displasia estende-se para o terço médio do epitélio e toma a forma de maturação retardada dos queratinócitos. Também está associada a alguma variação na célula e tamanho nuclear, heterogeneidade da cromatina nuclear e presença de mitoses acima da camada basal que se estende para o terço médio do epitélio. A camada superficial de células mostra alguma diferenciação e, ocasionalmente, demonstra as alterações coilocitóticas descritas. O próximo estágio, **NIC III**, é marcado pela perda quase completa de maturação, variação ainda maior na célula e tamanho nuclear, heterogeneidade da cromatina, orientação desordenada das células e mitoses normais ou anormais; essas alterações afetam praticamente todas as camadas do epitélio. A alteração coilocitótica geralmente está ausente. Essas características histológicas correlacionam-se com as aparências citológicas mostradas na Figura 18-7. Como mencionado anteriormente, para fins clínicos, NIC é dividido em LIEBG (NIC I) e LIEAG (NIC II e NIC III).

O NIC é assintomático e chama a atenção clínica através do resultado anormal do Papanicolau. Esses casos são acompanhados por colposcopia, durante a qual o ácido acético é usado para realçar a localização de lesões e áreas a serem biopsiadas. Mulheres com LIEBG documentada via biópsia são tratadas de maneira conservadora, com observação cuidadosa, enquanto com LIEAG são tratadas com excisão cirúrgica (biópsia em cone). Esfregaços e exame clínico de acompanhamento são obrigatórios durante a vida em pacientes com LIEAG, visto que essas mulheres permanecem em risco para cânceres vaginal, vulvar e de colo do útero associados ao HPV.

Carcinoma Invasivo do Colo do Útero

Os carcinomas do colo do útero mais comuns são os carcinomas de células escamosas (75%), seguidos por adenocarcinomas e carcinomas adenoescamosos mistos (20%) e carcinomas neuroendócrinos de pequenas células (menos de 5%). Todos esses tipos de carcinomas são causados por HPV. Curiosamente, a proporção relativa dos adenocarcinomas tem aumentado nas últimas décadas devido à diminuição da incidência de carcinoma escamoso invasivo e à detecção subótima de lesões glandulares por exame de Papanicolau.

O carcinoma de células escamosas tem um pico de incidência por volta dos 45 anos, 10-15 anos após a detecção do precursor NIC. Como já foi discutido, a progressão do NIC para carcinoma invasivo é variável e imprevisível, e requer infecção por HPV, bem como mutações em genes como *LKB*. Os fatores de risco para progressão incluem tabagismo e infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), sendo que este último

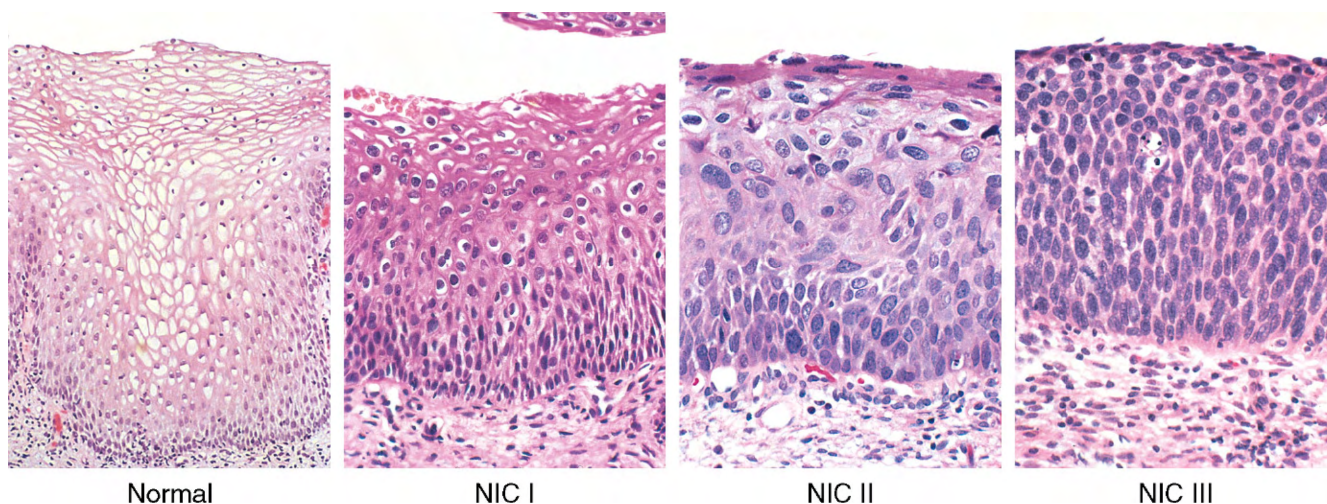


Figura 18-6 Espectro da neoplasia intraepitelial cervical (NIC), com epitélio escamoso normal para comparação: NIC I com atipia coilocitótica; NIC II com atipia progressiva em todas as camadas do epitélio; NIC III (carcinoma *in situ*) com atipia difusa e perda de maturação.

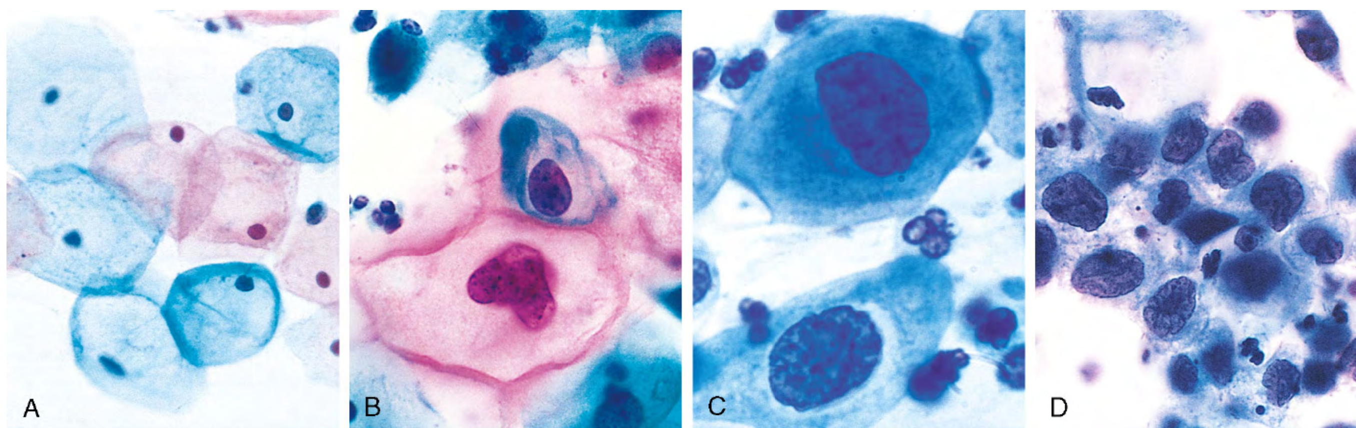


Figura 18-7 Características citológicas da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) em exame de Papanicolau. Células escamosas superficiais podem se corar em vermelho ou azul. **A**, Células epiteliais escamosas superficiais normais esfoliadas. **B**, NIC I — lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG). **C** e **D**, NIC II e NIC III, respectivamente — lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (LIEAG). Observe a redução no citoplasma e o aumento da proporção entre núcleo e citoplasma enquanto o grau da lesão aumenta. Essa observação reflete a perda progressiva da diferenciação celular na superfície das lesões cervicais de onde essas células são esfoliadas (Fig. 18-6).
(Cortesia do Dr. Edmund S. Cibas, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

achado sugere que a vigilância imunológica tem um papel na manutenção da verificação do NIC. Embora os fatores de risco possam ajudar a estratificar pacientes que tendem a evoluir de NIC para carcinoma, a única maneira confiável de monitorar o curso da doença é via exame físico frequente juntamente com biópsia de lesões suspeitas.

MORFOLOGIA

Os carcinomas invasivos do colo do útero se desenvolvem na **zona de transformação** e variam de focos microscópicos de invasão estromal até tumores exofíticos macroscopicamente visíveis (Fig. 18-8). Os tumores que circundam o colo do útero e penetram o estroma subjacente produzem um **colo do útero em barril**, que pode ser identificado por meio de palpação direta. A extensão para os tecidos moles paramétricos pode afixar o útero nas estruturas pélvicas vizinhas. A probabilidade de disseminação para linfonodos pélvicos relaciona-se com a profundidade da invasão tumoral e a presença de células tumorais em espaços vasculares. O risco de metástases aumenta de menos de 1% para os tumores com menos de 3 mm de profundidade para mais de 10% quando a invasão excede 3 mm. Com exceção dos tumores incomuns que apresentam diferenciação neuroendócrina, que são uniformemente agressivos em seu comportamento, os carcinomas cervicais são classificados com base em seu grau de diferenciação escamosa.

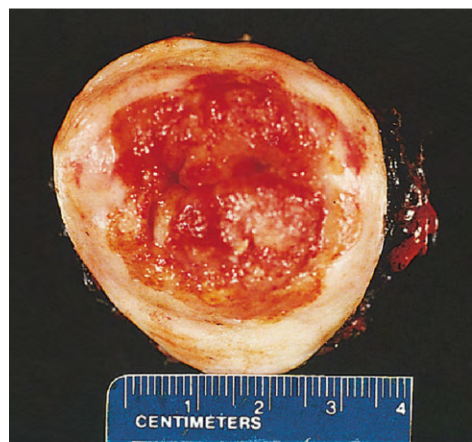


Figura 18-8 Abertura cervical com carcinoma cervical envolvente, invasivo e exofítico.

Curso Clínico

O câncer do colo do útero invasivo, na maioria das vezes, é observado em mulheres que nunca passaram por um exame de Papanicolau ou que não foram examinadas por muitos anos. Nesses casos, o câncer do colo do útero é frequentemente sintomático, sendo que as pacientes procuram ajuda médica por sangramento vaginal inesperado, leucorreia, coito doloroso (dispareunia) ou disúria. O tratamento é cirúrgico por histerectomia e dissecação de linfonodo linfático; pequenos carcinomas microinvasivos podem ser tratados com biópsia em cone. A mortalidade está mais fortemente relacionada com o estágio do tumor e, no caso dos carcinomas neuroendócrinos, ao tipo celular. A maioria das pacientes com doença avançada morre como resultado da invasão local, em vez de metástases distantes. Em particular, a insuficiência renal decorrente da obstrução da bexiga urinária e ureteres é causa comum de morte.

RESUMO

Neoplasia do Colo do Útero

- Os fatores de risco para carcinoma do colo do útero estão relacionados com exposição ao HPV, como idade precoce na primeira relação sexual, múltiplos parceiros sexuais e outros fatores, como tabagismo e imunodeficiência.
- Quase todos os carcinomas do colo do útero são causados por infecções de HPV, particularmente os tipos de HPV de alto risco 16, 18, 31 e 33; a vacina de HPV é eficaz na prevenção da infecção aos tipos de HPV 16 e 18.
- O HPV expressa proteínas E6 e E7 que inativam os supressores de tumor p53 e Rb, respectivamente, resultando em proliferação celular aumentada e supressão da apoptose induzida por dano ao DNA. A perda do gene *LKBI* também está envolvida.

- Nas displasias do colo do útero de alto grau (NIC II e III), o HPV é incorporado ao genoma da célula hospedeira.
- Nem todas as infecções por HPV evoluem para NIC III ou carcinoma invasivo. O tempo de curso da infecção para doença invasiva é geralmente de 10 anos ou mais. Em geral, o risco de progressão é proporcional ao grau de displasia.
- O exame de Papanicolau é uma ferramenta de triagem altamente eficaz para a detecção de displasia e carcinoma do colo do útero, e reduziu significativamente a incidência de carcinoma cervical.

Pólipo Endocervical

Os pólipos endocervicais são massas polipoides benignas salientes da mucosa endocervical (por vezes através da exocérvice). Eles podem ter alguns centímetros, ser moles e flexíveis à palpação, com superfície lisa e brilhante, de espaços cisticamente dilatados subjacentes preenchidos com secreções mucinosas. O epitélio de superfície e o revestimento dos cistos subjacentes são compostos pelas mesmas células colunares secretoras de muco que circundam o canal endocervical. O estroma é edematoso e pode conter células mononucleares dispersas. A inflamação crônica sobreposta pode levar à metaplasia escamosa do epitélio sobrejacente e a ulcerações. Essas lesões podem sangrar, assim despertando preocupação, mas não têm potencial maligno.

CORPO DO ÚTERO

O corpo do útero é composto por mucosa endometrial e miométrio de músculo liso subjacente. Os distúrbios mais frequentes e importantes do útero são considerados aqui.

ENDOMETRITE

A inflamação do endométrio é classificada como aguda ou crônica, dependendo de predominar uma resposta neutrofílica ou linfoplasmocitária, respectivamente. O diagnóstico de endometrite crônica geralmente requer a presença de plasmócitos, visto que linfócitos normalmente são vistos no endométrio.

A endometrite muitas vezes é uma consequência da doença inflamatória pélvica e com frequência é devida a *N. gonorrhoeae* ou *C. trachomatis*. O exame histológico revela infiltrado neutrofílico no endométrio superficial e glândulas coexistentes com infiltrado linfoplasmacítico estromal. Folículos linfoides proeminentes são mais comumente observados na infecção por clamídia. A tuberculose provoca endometrite granulomatosa, frequentemente com salpingite e peritonite tuberculosa associada. Embora observada nos Estados Unidos, principalmente em pessoas imunocomprometidas, a endometrite tuberculosa é comum em países onde a tuberculose é endêmica, e deve ser incluída no diagnóstico diferencial para a doença inflamatória pélvica em mulheres que emigraram recentemente de áreas endêmicas.

A endometrite também pode ser causada por produtos retidos da concepção, posteriormente ao aborto ou parto, ou à presença de um corpo estranho, tal como um dispositivo intrauterino. Tecido retido ou corpos estranhos agem como um receptáculo para infecção ascendente via flora do trato vaginal ou intestinal. A remoção do tecido ou corpo estranho agressor tipicamente resulta na resolução.

Clinicamente, todas as formas de endometrite podem manifestar-se com febre, dor abdominal e alterações menstruais. Além disso, existe risco aumentado de infertilidade e gravidez ectópica como consequência de lesão e cicatrizes das tubas uterinas.

ADENOMIOSE

A *adenomiose* refere-se ao crescimento da camada basal do endométrio para dentro do miométrio. Ninhos de estroma endometrial, glândulas ou ambos são encontrados profundamente no miométrio interpostos entre os feixes musculares. A presença aberrante de tecido endometrial induz hipertrofia reativa do miométrio, resultando em útero globular alargado, muitas vezes com parede uterina espessa. Como as glândulas na adenomiose derivam do estrato basal do endométrio, elas não passam por sangramento cíclico. No entanto, adenomiose acentuada pode produzir menorragia, dismenorreia e dor pélvica antes do início da menstruação.

ENDOMETRIOSE

A *endometriose* é definida pela presença de glândulas e estroma endometriais em local fora do endomiométrio. Ela ocorre em até 10% das mulheres em seus anos reprodutivos e em quase metade das mulheres com infertilidade. É frequentemente multifocal e muitas vezes envolve estruturas pélvicas (ovários, bolsa retouterina, saco de Douglas, ligamentos uterinos, tubas e septo retovaginal). Menos frequentemente, áreas distantes da cavidade peritoneal ou tecidos periumbilicais estão envolvidas. Raramente, locais distantes, como linfonodos, pulmões e até mesmo coração, músculo esquelético ou osso, são acometidos.

Três hipóteses foram formuladas para explicar a origem dessas lesões dispersas (Fig. 18-9). A *teoria da regurgitação*, que é defendida atualmente, propõe que o refluxo menstrual através das tubas uterinas conduz à implantação. A *teoria metaplásica*, por outro lado, postula a diferenciação endometrial do epitélio celômico (de onde o endométrio se origina) como a fonte. Essas duas teorias não podem, no entanto, explicar as lesões nos linfonodos, músculo esquelético ou pulmões. Assim, a *teoria de disseminação vascular ou linfática* foi invocada para explicar os implantes extrapélvico ou intranodal. Concebivelmente, todos os caminhos poderiam ser válidos em casos individuais.

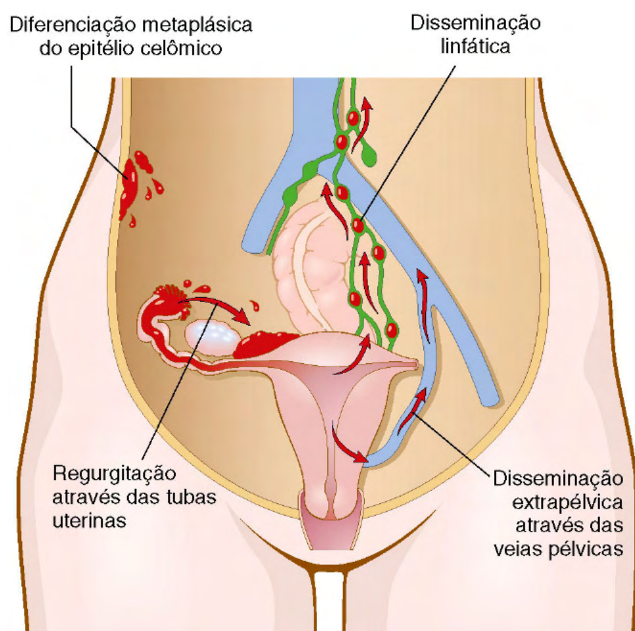


Figura 18-9 Origens propostas de endometriose.

Estudos recentes sugerem que o *tecido de endometriose não é apenas deslocado, mas também anormal*. Em comparação com o endométrio normal, tecidos de endometriose exibem níveis aumentados de mediadores inflamatórios, particularmente prostaglandina E2, e aumento da produção de estrogênio devido à elevada atividade aromatase das células estromais. Essas alterações aumentam a sobrevivência e a persistência do tecido de endometriose dentro de uma localização externa (uma característica-chave na patogenia da endometriose) e ajudam a explicar os efeitos benéficos dos inibidores de COX-2 e inibidores de aromatase no tratamento da endometriose.

MORFOLOGIA

Em contraste com a adenomiose, a **endometriose** quase sempre contém **endométrio funcional** que sofre sangramento cíclico. Pelo fato de o sangue se acumular nesses focos aberrantes, eles geralmente aparecem macroscopicamente como nódulos ou implantes marrom-avermelhados. Eles variam em tamanho de 1-2 cm de diâmetro e se depositam sobre ou sob a superfície serosa afetada. Muitas vezes, as lesões individuais coalescem formando massas maiores. Quando os ovários estão envolvidos, as lesões podem formar cistos grandes e cheios de sangue que ficam marrons (**cistos de chocolate**) à medida que o sangue envelhece (Fig. 18-10). Com infiltração e organização do sangue, ocorre fibrose generalizada, levando a aderências entre as estruturas pélvicas, unindo as extremidades das tubas fimbriadas e causando a distorção das tubas uterinas e ovários. O diagnóstico histológico em todas as localizações depende do encontro de duas das três características seguintes no interior das lesões: glândulas do endométrio, estroma endometrial e pigmento hemossiderina.

Características Clínicas

As manifestações clínicas da endometriose dependem da distribuição das lesões. Cicatrizes extensas dos oviductos e ovários muitas vezes produzem desconforto no quadrante



Figura 18-10 Endometriose do ovário. Corte do ovário revela um grande cisto endometriótico com sangue degenerado ("cisto de chocolate").

abdominal e subsequente esterilidade. O envolvimento da parede retal pode produzir dor na defecação, enquanto o envolvimento da serosa uterina ou da bexiga pode causar dispareunia (relações sexuais dolorosas) e disúria, respectivamente. Quase todos os casos apresentam dismenorreia grave e dor pélvica intensa resultante de hemorragia intrapélvica e aderências periuterinas.

SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL

As mulheres geralmente procuram ajuda médica por algum tipo de sangramento uterino anormal, como *menorragia* (sangramento abundante ou prolongado na época do período), *metrorragia* (sangramento irregular entre os períodos) ou sangramento pós-menopausa. As causas comuns incluem pólipos endometriais, leiomiomas, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial e endometrite.

A causa provável de sangramento uterino em qualquer caso dado depende um pouco da idade da paciente (Tabela 18-2). O sangramento anormal do útero na ausência de lesão orgânica uterina é chamado *hemorragia uterina disfuncional*. As várias causas do sangramento uterino anormal, tanto as disfuncionais como aquela secundária a uma lesão orgânica, podem ser separadas em quatro grupos:

Tabela 18-2 Causas de Sangramento Uterino Anormal por Faixa Etária

Faixa Etária	Causa(s)
Pré-puberdade	Puberdade precoce (de origem no hipotálamo, hipófise ou ovário)
Adolescência	Ciclo anovulatório
Idade reprodutiva	Complicações da gravidez (aborto, doença trofoblástica, gravidez ectópica) Proliferações (leiomiomas, adenomiose, pólipos, hiperplasia do endométrio, carcinoma) Ciclo anovulatório Sangramento disfuncional ovulatório (p. ex., fase lútea inadequada)
Perimenopausa	Ciclo anovulatório Menstruação irregular Proliferações (carcinoma, hiperplasia, pólipos)
Pós-menopausa	Proliferações (carcinoma, hiperplasia, pólipos) Atrofia do endométrio

- *Falha da ovulação*. Ciclos anovulatórios são muito comuns em ambas as extremidades da vida reprodutiva, devido a (1) disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário, suprarrenal ou da tireoide; (2) lesões ovarianas funcionais produtoras de excesso de estrógeno; (3) subnutrição, obesidade ou doença debilitante; e (4) estresse físico ou emocional grave. Independentemente da causa, a falha ovulatória resulta em excesso de estrogênio em relação à progesterona. Assim, o endométrio passa por uma fase proliferativa que não é seguida pela fase secretória normal. As glândulas do endométrio podem desenvolver alterações císticas leves ou aparecerem desordenadas (Fig. 18-11, A), enquanto o estroma do endométrio, que requer a progesterona para crescer, pode ser escasso. Essa combinação de anomalias faz com que o endométrio fique propenso a ruptura e sangramento anormal.
- *Fase lútea inadequada*. O corpo lúteo pode falhar no amadurecimento normal ou regredir prematuramente levando a uma falta relativa de progesterona. O endométrio sob essas circunstâncias não mostra as alterações secretoras esperadas.
- *Sangramento induzido por contraceptivo*. Os contraceptivos orais mais antigos que contêm estrogênios e progestinas sintéticos induzem uma variedade de respostas endometriais, incluindo estroma exuberante e deciduoide e glândulas inativas e não secretoras. Os anticoncepcionais atuais não causam mais essas anomalias.
- *Distúrbios endometriais*, incluindo endometrite crônica, pólipo endometrial e leiomiomas submucosos.

RESUMO

Distúrbios Não Neoplásicos do Endométrio

- A endometriose refere-se a glândulas e estroma endometriais localizados fora do útero e pode envolver o peritônio pélvico ou abdominal. Raramente, locais distantes como os linfonodos e os pulmões também estão envolvidos.
- O endométrio ectópico na endometriose sofre sangramento cíclico, e a condição é causa comum de dismenorreia e dor pélvica.
- Adenomiose refere-se ao crescimento do endométrio no miométrio com aumento uterino. Ao contrário da endometriose, não há sangramento cíclico.

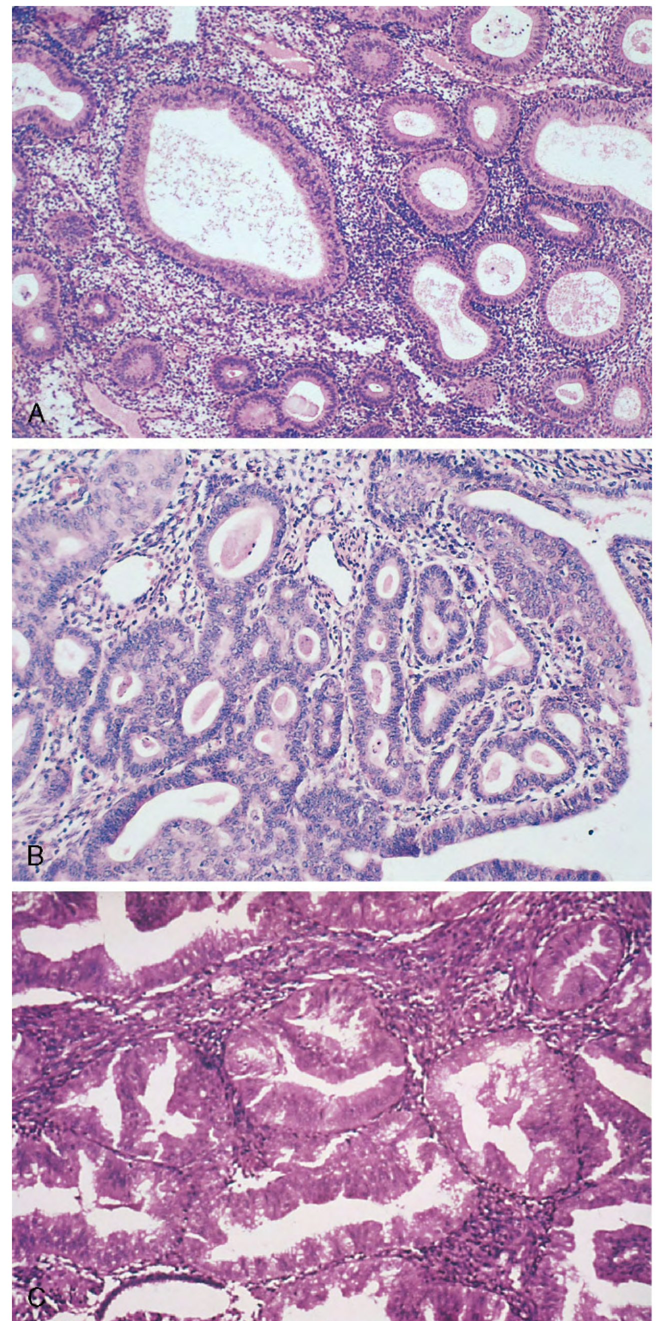


Figura 18-11 Hiperplasia endometrial. **A,** Endométrio anovulatório ou "desordenado", contendo glândulas dilatadas. **B**, Hiperplasia complexa sem atipia, caracterizada por ninhos de glândulas agrupadas. **C**, Hiperplasia complexa com atipia, vista como aglomerados glandulares e atipia celular.

LESÕES PROLIFERATIVAS DO ENDOMÉTRIO E MIOMÉTRIO

As lesões mais comuns proliferativas do corpo uterino são hiperplasia endometrial, carcinomas endometriais, pólipos endometriais e tumores do músculo liso. Todos tendem a produzir sangramento uterino anormal como sua primeira manifestação.

Hiperplasia Endometrial

O excesso de estrogênio em relação à progesterona, se for suficientemente prolongado ou marcado, pode induzir a proliferação endometrial exagerada (hiperplasia), que é um importante precursor de carcinoma do endométrio. Possíveis causas de excesso de estrogênio incluem falha na ovulação (como visto na perimenopausa), administração prolongada de esteroides estrogênicos sem progestina de contrabalanço e lesões do ovário produtoras de estrogênio (como a doença do ovário policístico e tumores das células da teca e da granulosa do ovário). Uma causa comum de excesso de estrogênio é a obesidade, na medida em que o tecido adiposo converte precursores esteroides em estrogênios.

A gravidade da hiperplasia está correlacionada com o nível e a duração do excesso de estrogênio, e é classificada com base na aglomeração arquitetônica (simples ou complexa) e na

presença ou ausência de atipia citológica (Fig. 18-11, B e C). O risco de desenvolver carcinoma está relacionado com a presença de atipia celular. Hiperplasia complexa sem atipia celular carrega um risco baixo (menos de 5%) de progressão para carcinoma de endométrio, enquanto a hiperplasia complexa com atipia celular está associada a um risco muito mais elevado (20-50%). Quando a hiperplasia com atipia é descoberta, ela deve ser cuidadosamente avaliada para a presença de câncer e monitorada por várias biópsias endometriais.

Com o tempo, a hiperplasia pode proliferar de maneira autônoma, não mais exigindo estrogênio e, subsequentemente, pode dar origem a um carcinoma. Em número significativo dos casos, a hiperplasia está associada a mutações de inativação no gene supressor tumoral *PTEN*, um freio importante da sinalização através da via de sinalização PI-3-cinase/AKT. Acredita-se que a aquisição de mutações de *PTEN* seja um de vários passos importantes na transformação de hiperplasias em carcinomas endometriais, que muitas vezes também abrigam mutações de *PTEN*.

Carcinoma Endometrial

Nos Estados Unidos e em muitos outros países ocidentais, o carcinoma endometrial é o câncer mais frequente que ocorre no trato genital feminino. Geralmente aparece entre as idades de 55-65 anos e é raro antes dos 40 anos. Carcinomas do endométrio compreendem dois tipos distintos de câncer: *endometrioide* e *carcinoma seroso do endométrio*. Esses dois tipos são histológica e patogeneticamente distintos. Os cânceres endometrioides surgem em associação ao excesso de estrogênio e hiperplasia endometrial em mulheres na perimenopausa, enquanto os cânceres serosos surgem no cenário de atrofia do endométrio em mulheres idosas pós-menopáusicas.

PATOGENIA

O tipo endometrioide é responsável por 80% dos casos de carcinomas de endométrio. Esses tumores são designados **endometrioides** devido a sua semelhança histológica com glândulas endometriais normais. Fatores de risco para esse tipo de carcinoma incluem (1) obesidade, (2) diabetes, (3) hipertensão, (4) infertilidade e (5) exposição ao estrogênio sem oposição. Muitos desses fatores de risco resultam em estimulação estrogênica aumentada do endométrio e estão associados à hiperplasia endometrial. De fato, é bem reconhecido que a terapia de reposição prolongada com estrogênio e tumores ovarianos secretores de estrogênio aumentam o risco do tipo endometrioide de carcinoma do endométrio. Além disso, o carcinoma de mama (que também é estrogênio-dependente) ocorre em mulheres com câncer de endométrio (e vice-versa) mais frequentemente do que por acaso, isoladamente. **As mutações em genes de incompatibilidade de reparo e gene supressor de tumor PTEN são eventos precoces no desenvolvimento gradual do carcinoma endometrioide**. As mulheres com mutações germinativas em *PTEN* (síndrome de Cowden) estão em alto risco para esse câncer. Mutações em *TP53* ocorrem, mas são relativamente incomuns e acredita-se que sejam eventos tardios na gênese desse tipo de tumor.

O **tipo seroso** de carcinoma endometrial é muito menos comum, representando cerca de 15% dos tumores. Quase todos os casos apresentam mutações no gene supressor de tumor *TP53*, enquanto quemutações em genes do DNA de incompatibilidade de reparo e *PTEN* são raros.

MORFOLOGIA

Os **carcinomas endometrioides** assemelham-se ao endométrio normal e podem ser exofíticos ou invasivos (Fig. 18-12, A e B). Eles incluem uma variedade de tipos histológicos, incluindo aqueles que apresentam diferenciação escamosa (ocasionalmente adenoescamosa), mucinosa e tubária (ciliada). Os tumores originam-se na mucosa, podem se infiltrar no miométrio e entrar em espaços vasculares. Eles também podem metastizar para os linfonodos regionais. Carcinomas endometrioides são classificados de I a III, com base no grau de diferenciação. **Carcinomas serosos**, por outro lado, formam pequenos tufos e papilas, em vez das glândulas observadas no carcinoma endometrioide e exibem muito mais atipia citológica. Eles se comportam de maneira agressiva e, assim, são por definição de alto grau. A imuno-histoquímica frequentemente revela níveis elevados de p53 no carcinoma seroso (Fig. 18-12, C e D), uma descoberta que se correlaciona com a presença de mutações *TP53* (o p53 mutante se acumula e, portanto, é mais facilmente detectado por coloração).

Curso Clínico

Os carcinomas do endométrio geralmente se manifestam com leucorreia e sangramento irregular, muitas vezes em mulheres pós-menopáusicas. Com a progressão, o útero aumenta e pode afixar-se às estruturas circundantes à medida que o câncer infiltra os tecidos circundantes. Esses tumores geralmente são lentos para metástase, mas se não tratados subsequentemente se disseminam para os linfonodos regionais e locais mais distantes. Com a terapia, a taxa de sobrevida de cinco anos para o carcinoma de fase inicial é de 90%, mas a sobrevida cai bastante nos tumores em estágio mais elevado. O prognóstico para carcinomas serosos é fortemente dependente do estadiamento operatório e exame citológico de lavagens peritoneais; este último é imperativo porque tumores serosos muito pequenos ou superficiais podem, contudo, se espalhar por meio das tubas uterinas para a cavidade peritoneal.

RESUMO

Hiperplasia Endometrial e Carcinoma Endometrial

- A hiperplasia endometrial resulta do excesso de estrogênio endógeno ou exógeno.
- Os fatores de risco para o desenvolvimento de hiperplasia endometrial incluem ciclos anovulatórios, síndrome dos ovários policísticos, tumor ovariano produtor de estrogênio, obesidade e terapia com estrogênio sem progestina para contrabalançar.
- A gravidade da hiperplasia é classificada com base em critérios de arquitetura (simples ou complexa) e citológicos (normal *versus* atípico). O risco de desenvolver o carcinoma é predominantemente relacionado à atipia citológica.
- Com base nos dados clínicos e moleculares, dois tipos principais de carcinoma do endométrio são reconhecidos:
  - O *carcinoma endometrioide* está associado a excesso de estrogênio e à hiperplasia endometrial. Alterações moleculares precoces incluem inativação de genes de reparo do DNA e do gene *PTEN*.
  - O *carcinoma seroso* do endométrio aparece em mulheres mais velhas e, geralmente, está associado à atrofia do

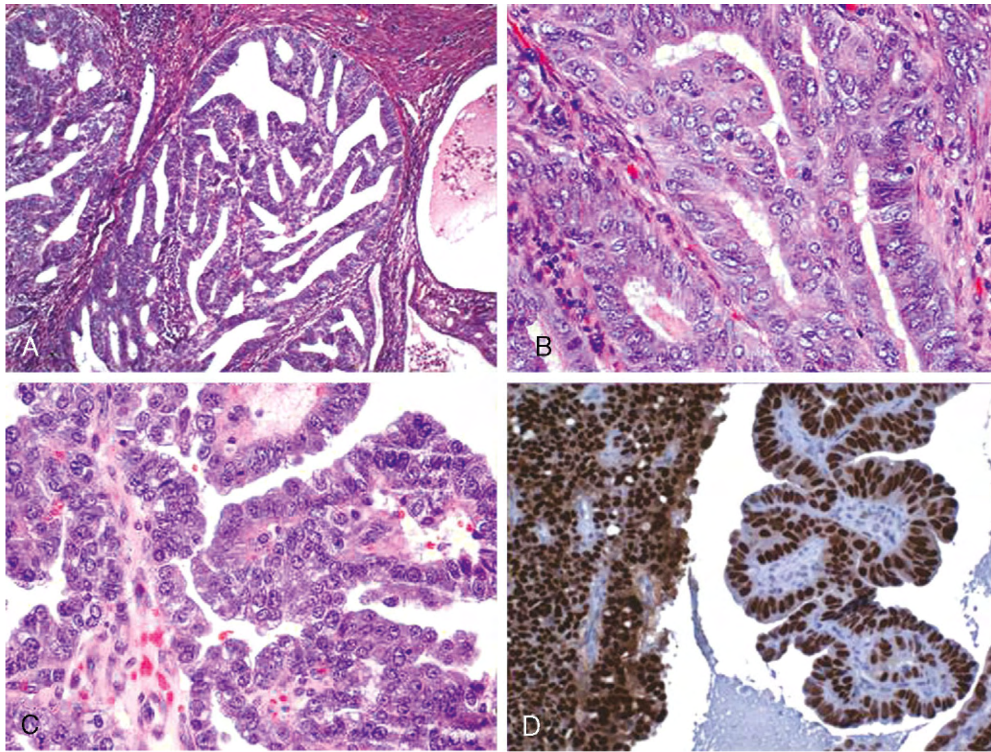


Figura 18-12 Carcinoma endometrial. **A**, Tipo endometrioide infiltrando o miométrio e crescimento em padrão cribriforme. **B**, Maior aumento revela perda de polaridade e atipia nuclear. **C**, Carcinoma seroso do endométrio, com formação de papilas e marcada atipia citológica. **D**, Coloração imuno-histoquímica revela acúmulo de p53, um achado associado à mutação do TP53.

endométrio. Mutações no gene *TP53* são um acontecimento precoce.

- O estágio é o maior determinante da sobrevida em ambos os tipos. Os tumores serosos tendem a se manifestar frequentemente com extensão extrauterina e, portanto, têm prognóstico pior que os carcinomas endometrioides.

Pólipos Endometriais

Essas lesões sésseis, geralmente hemisféricas, variam de 0,5-3 cm de diâmetro. Pólipos maiores podem se projetar da mucosa do endométrio para dentro da cavidade uterina. No exame histológico, eles são compostos por endométrio semelhante ao basal, muitas vezes com pequenas artérias musculares. Algumas glândulas têm arquitetura normal do endométrio, mas mais frequentemente são cisticamente dilatadas. As células do estroma são monoclonais, geralmente com um rearranjo da região cromossômica 6p21, e constituem, assim, o componente neoplásico do pólipo.

Embora pólipos endometriais possam ocorrer em qualquer idade, mais comumente eles são detectados em torno da época da menopausa. Sua importância clínica reside no sangramento uterino anormal e, mais importante, no risco (porém raro) de originar um câncer.

Leiomioma

Os tumores benignos que surgem das células musculares lisas no miométrio são apropriadamente chamados de *leiomiomas*. Devido à sua firmeza, no entanto, eles são frequentemente referidos clinicamente como *fibroides*. Os leiomiomas são os tumores benignos mais comuns em mulheres, acometendo 30-50% das mulheres em idade reprodutiva, e são consideravelmente mais frequentes em negras do que em brancas. Esses tumores são monoclonais e estão associados a várias anormalidades cromossomais diferentes e recorrentes, incluindo rearranjos dos cromossomos 6 e 12, que também são encontrados em uma variedade de outras neoplasias benignas, como pólipos e lipomas endometriais. Estrogênios e, possivelmente, contraceptivos orais, estimulam o crescimento de leiomiomas; em contrapartida, esses tumores encolhem na pós-menopausa.

MORFOLOGIA

Os leiomiomas são, tipicamente, massas firmes branco-acinzentadas **nitidamente circunscritas**, com **superfície de corte em espiral**. Eles podem ocorrer isoladamente, mas mais frequentemente **múltiplos tumores** são disseminados dentro do útero, variando desde pequenos nódulos até tumores grandes (Fig. 18-13) que podem diminuir o útero. Alguns se inserem dentro do miométrio (intramurais), enquanto outros podem estar diretamente abaixo do endométrio (submucosos) ou diretamente abaixo da serosa (subserosos). Neste último local, os tumores podem estender-se para fora em pedúnculos atenuados e até mesmo tornar-se ligados aos órgãos circundantes, de onde podem desenvolver um suprimento de sangue (leiomiomas **parasitas**). No exame histológico, os tumores são caracterizados por **feixes de células musculares lisas** que imitam a aparência de miométrio normal. Focos de fibrose, calcificação e amolecimento degenerativo podem estar presentes.

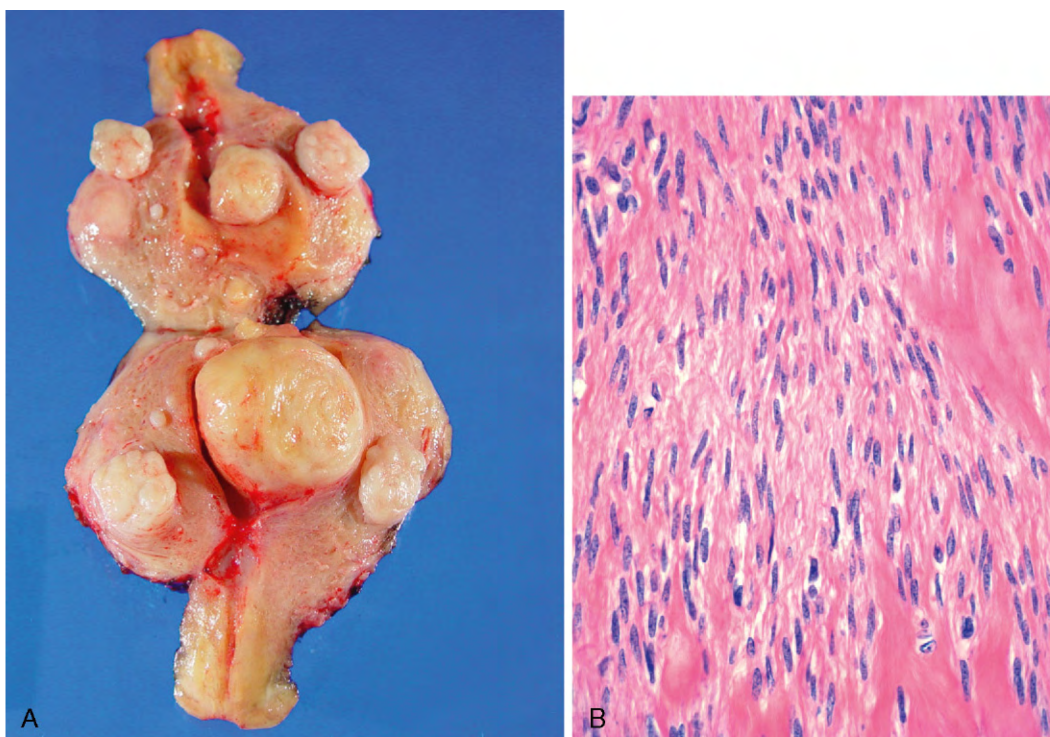


Figura 18-13 Leiomiomas uterinos. **A**, O útero é aberto revelando tumores múltiplos, submucosos, miometriais e subserosos branco-acinzentados, cada um com aparência espiral característica na superfície de corte. **B,** Apresentação microscópica do leiomioma revela feixes de células musculares lisas de aparência normal.

Os leiomiomas do útero muitas vezes são assintomáticos, sendo descobertos incidentalmente no exame ginecológico de rotina. O sinal presente mais frequente é a menorragia, com ou sem metrorragia. Leiomiomas grandes podem ser palpados pela mulher acometida ou produzir sensação de arrasto. Os leiomiomas quase nunca se transformam em sarcomas, e a presença de lesões múltiplas não aumenta o risco de malignidade.

Leiomiossarcoma

Os *leiomiossarcomas* surgem originalmente das células mesenquimais do miométrio, não de leiomiomas preexistentes. Eles são quase sempre solitários e ocorrem mais frequentemente em mulheres na pós-menopausa, em oposição aos leiomiomas, que frequentemente são múltiplos e geralmente aparecem na pré-menopausa.

MORFOLOGIA

Os leiomiossarcomas normalmente tomam a forma de **massas necrosadas moles e hemorrágicas**. A aparência histológica varia muito, de tumores que se assemelham a leiomiomas até neoplasias descontroladamente anaplásicas. Esses tumores bem diferenciados, que estão na interface entre leiomioma e leiomiossarcoma, às vezes são designados tumores do músculo liso de potencial maligno incerto; em tais casos, só o tempo vai dizer se o comportamento do tumor é benigno ou maligno. Os recursos diagnósticos do leiomiossarcoma evidente incluem **necrose tumoral, atipia citológica e atividade mitótica**. Como a atividade mitótica aumentada às vezes é observada em tumores benignos do músculo liso, particularmente em mulheres jovens, uma avaliação das três características é necessária para fazer um diagnóstico de malignidade.

A recorrência após a remoção é comum com esses tipos de câncer, e muitos metastatizam, tipicamente para os pulmões, produzindo uma taxa de sobrevida de cinco anos de cerca de 40%. A perspectiva com tumores anaplásicos é menos favorável do que com tumores bem diferenciados.

RESUMO

Neoplasias do Músculo Liso Uterino

- Tumores benignos do músculo liso, chamados leiomiomas, são comuns e frequentemente múltiplos; eles podem se manifestar com menorragia, como uma massa pélvica ou ser detectados como causa da infertilidade.
- Os tumores malignos do músculo liso, chamados leiomiossarcomas, surgem de primeira ocorrência, não de leiomiomas.
- Critérios de malignidade incluem necrose, atipia citológica e atividade mitótica.

TUBAS UTERINAS

O distúrbio mais comum das tubas uterinas é a inflamação (salpingite), que quase invariavelmente ocorre como componente de doença inflamatória pélvica. Anomalias menos comuns são gravidez ectópica (tubária), endometriose e, raramente, tumores primários.

As *inflamações das tubas* são quase sempre de origem microbiana. Com a menor incidência de gonorreia, os microrganismos não gonocócicos, como *Chlamydia*, *Mycoplasma hominis*, coliformes, estreptococos e estafilococos (no cenário pós-parto), são agora os grandes vilões. As alterações morfológicas produzidas por gonococos são semelhantes àquelas do trato genital masculino (Capítulo 17). As infecções não gonocócicas podem penetrar na parede das tubas, dando origem a infecções transmitidas pelo sangue, infectando meninges, espaços articulares e, às vezes, até valvas cardíacas. A salpingite tuberculosa é muito menos comum e quase sempre encontrada em combinação com endometrite tuberculosa. Todas as formas de salpingite podem produzir febre, dor abdominal inferior ou pélvica e massas pélvicas, que são resultado da distensão das tubas com detritos inflamatórios ou exsudato (Fig. 18-14). A aderência da tuba inflamada no ovário e tecidos de ligamento adjacentes pode resultar em *abscesso tubo-ovariano*, referido como um complexo tubo-ovariano quando a infecção desaparece. Ainda mais graves são as aderências de pregas tubárias, que estão associadas a risco aumentado de gravidez ectópica tubária. Dano ou obstrução do lúmen tubário pode produzir esterilidade permanente.

Os *adenocarcinomas primários* das tubas uterinas podem ser de tipo histológico seroso ou endometrioide. Embora menos comum que tumores de ovário, os carcinomas serosos das tubas uterinas parecem ser maiores em mulheres com mutações do *BRCA*. Em estudos de ooforectomias profiláticas nessas mulheres, 10% tinham focos ocultos de malignidade, divididos igualmente entre o ovário e as tubas uterinas, onde eles ocorreram geralmente na fímbria. Isso levou à sugestão de que carcinomas serosos esporádicos do "ovário" também podem originar-se nas tubas uterinas, uma ideia que permanece controversa. Pelo fato de as tubas uterinas proporcionarem acesso à cavidade peritoneal, os carcinomas de tubas uterinas envolvem frequentemente o omento e a cavidade peritoneal na apresentação.

RESUMO

Doença das Tubas Uterinas

- A salpingite é geralmente um componente de doença inflamatória pélvica e resulta em cicatrizes no revestimento das tubas uterinas, aumentando o risco de gravidez ectópica tubária.
- Os carcinomas de tubas uterinas geralmente manifestam-se em estágio avançado, com envolvimento da cavidade peritoneal.

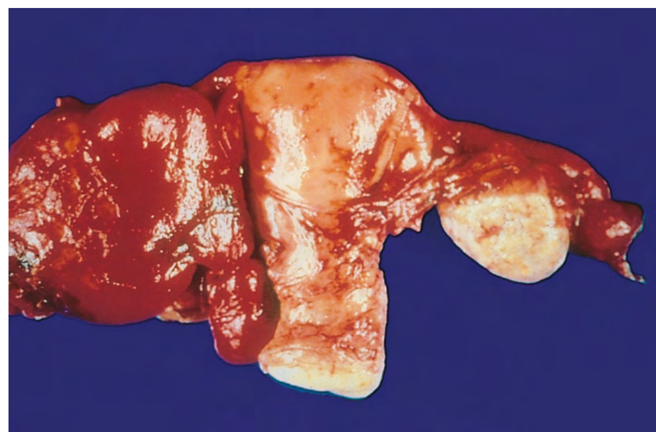


Figura 18-14 Doença inflamatória pélvica, bilateral e assimétrica. A tuba uterina e o ovário à esquerda do útero estão totalmente obscurecidos por uma massa inflamatória hemorrágica. A tuba uterina está aderida ao ovário adjacente do outro lado.

OVÁRIOS

CISTOS FOLICULARES E LUTEÍNICOS

Cistos foliculares e luteínicos nos ovários são tão comuns que podem ser considerados variantes da fisiologia normal. Essas lesões inócuas se originam de folículos de Graaf íntegros ou folículos que se romperam e se tornaram imediatamente selados. Tais cistos frequentemente são múltiplos e se desenvolvem subjacentes à cobertura serosa do ovário. Eles são tipicamente pequenos (1-1,5 cm de diâmetro) e preenchidos com um líquido seroso claro. Ocasionalmente, tornam-se suficientemente grandes (4-5 cm), produzindo massas palpáveis e dor pélvica. Quando pequenos, são revestidos por células da granulosa de revestimento ou células lúteas, mas, com o acúmulo de líquido, a pressão pode causar atrofia dessas células. Às vezes, esses cistos rompem, produzindo sangramento intraperitoneal e sintomas peritoneais (abdome agudo).

DOENÇA DO OVÁRIO POLICÍSTICO

A *doença do ovário policístico* (anteriormente chamada de *síndrome de Stein-Leventhal*) é um distúrbio no qual múltiplos folículos císticos nos ovários produzem androgênios e estrogênios em excesso. Ela geralmente chama a atenção após a menarca em adolescentes ou adultos jovens que apresentam oligomenorreia, hirsutismo, infertilidade e, às vezes, obesidade.

Os ovários geralmente têm duas vezes o tamanho normal, branco-acinzentados com córtex exterior liso e guarnecido de cistos de 0,5-1,5 cm de diâmetro. O exame histológico revela uma cápsula ovariana fibrótica e espessa que recobre inúmeros folículos císticos revestidos por células da granulosa com teca interna luteinizada hiperplásica. Há uma notável ausência de corpo lúteo no ovário.

Na maioria dos pacientes, as principais anormalidades bioquímicas são produção excessiva de androgênios,

altas concentrações do hormônio luteinizante e concentrações baixas de hormônio folículo-estimulante. As origens dessas alterações são mal compreendidas, mas é proposto que os ovários elaboram androgênios em excesso, que são convertidos em hormônios estrogênicos nos depósitos gordurosos periféricos, que inibem a secreção de hormônio folículo-estimulante pela hipófise através do hipotálamo.

TUMORES DO OVÁRIO

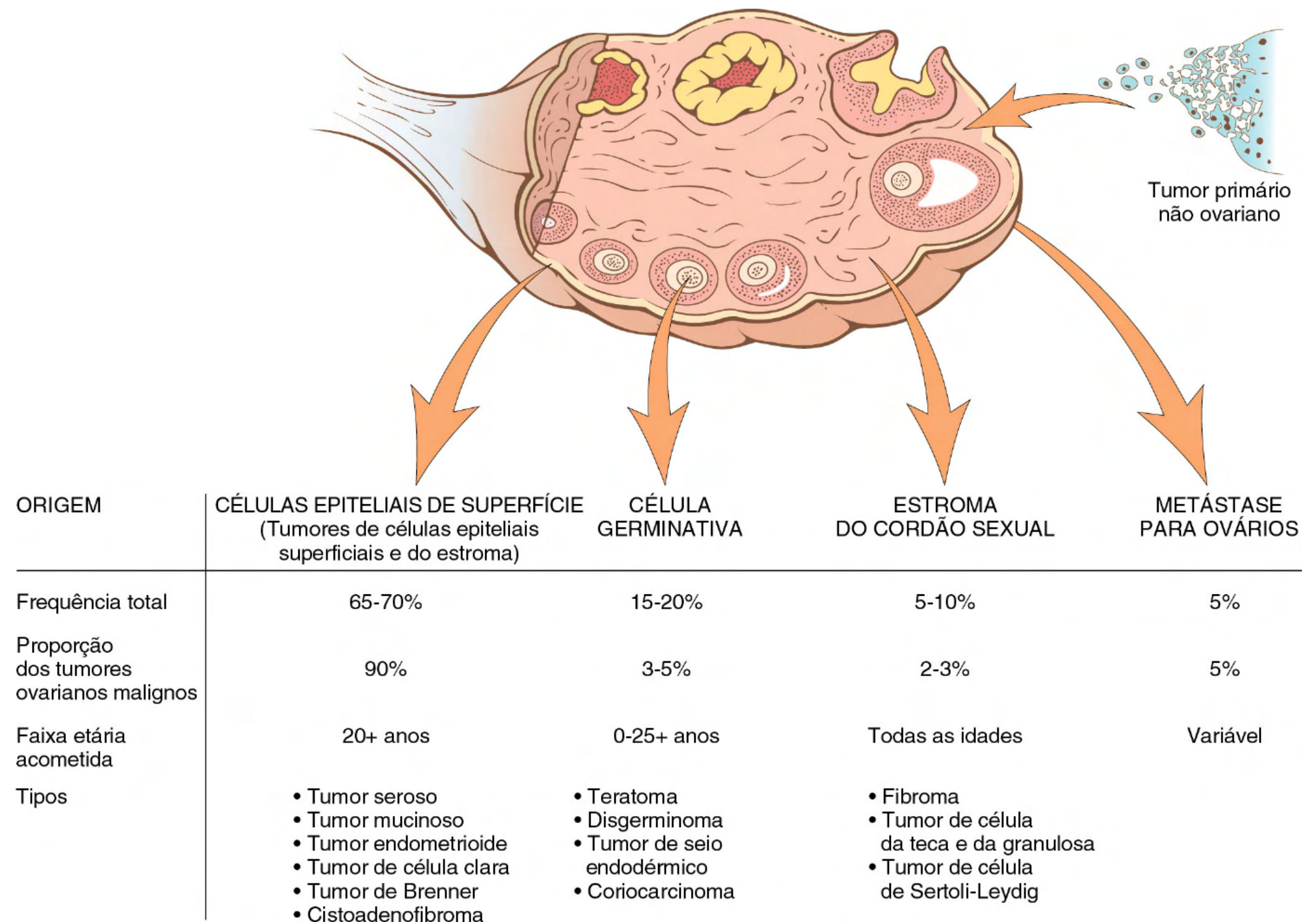
Com mais de 20.000 casos novos diagnosticados anualmente, o câncer de ovário é o oitavo câncer mais comum nas mulheres nos Estados Unidos. Ele também é o quinto contribuinte principal para a mortalidade por câncer em mulheres, com cerca de 14.000 mortes em 2010. Os tumores do ovário são surpreendentemente variados. Essa diversidade é atribuída à presença de três tipos de células no ovário normal: o epitélio de superfície multipotente (celômico), as células germinativas totipotentes e as células estromais do cordão sexual, cada uma das quais dá origem a vários tumores diferentes (Fig. 18-15).

As neoplasias de origem no epitélio de superfície fazem parte da grande maioria dos tumores ovarianos e, em suas formas malignas, são responsáveis por quase 90% dos cânceres de ovário. Células germinativas e tumores das células estromais do cordão sexual são muito menos frequentes; embora constituam 20-30% dos tumores do ovário, eles são responsáveis coletivamente por menos de 10% dos tumores malignos do ovário.

Tumores do Epitélio Superfícial

A grande maioria das neoplasias do ovário é derivada do epitélio celômico que cobre a superfície do ovário. Com a ovulação e as cicatrizes repetidas, o epitélio de superfície se torna aprisionado no córtex do ovário, formando pequenos cistos epiteliais. Estes podem tornar-se metaplásicos ou passar por transformação neoplásica, dando origem a uma série de tumores epiteliais diferentes. As lesões benignas são geralmente císticas (cistadenoma) e podem ter um componente estromal de acompanhamento (cistadenofibroma). Os tumores malignos também podem ser císticos (cistadenocarcinoma) ou sólidos (carcinoma). Alguns tumores epiteliais do ovário estão em uma categoria intermediária e *borderline*, atualmente chamados de *tumores de baixo potencial de malignidade*. Eles são mais bem considerados como cânceres de baixo grau com potencial invasivo limitado e compreensivelmente carregam melhor prognóstico que os carcinomas ovarianos claramente malignos.

Fatores de risco importantes para o câncer de ovário incluem nuliparidade, histórico familiar e mutações germinativas em certos genes supressores de tumor. Há maior incidência de carcinoma em mulheres solteiras e mulheres casadas com baixa paridade. É interessante notar que o uso prolongado de



ORIGEM	CÉLULAS EPITELIAIS DE SUPERFÍCIE (Tumores de células epiteliais superficiais e do estroma)	CÉLULA GERMINATIVA	ESTROMA DO CORDÃO SEXUAL	METÁSTASE PARA OVÁRIOS
Frequência total	65-70%	15-20%	5-10%	5%
Proporção dos tumores ovarianos malignos	90%	3-5%	2-3%	5%
Faixa etária acometida	20+ anos	0-25+ anos	Todas as idades	Variável
Tipos	• Tumor seroso • Tumor mucinoso • Tumor endometrioide • Tumor de célula clara • Tumor de Brenner • Cistoadenofibroma	• Teratoma • Disgerminoma • Tumor de seio endodérmico • Coriocarcinoma	• Fibroma • Tumor de célula da teca e da granulosa • Tumor de célula de Sertoli-Leydig	

Figura 18-15 Derivação, frequência e distribuição etária para várias neoplasias ovarianas.

contraceptivos orais reduz um pouco o risco. Cerca de 5-10% dos cânceres de ovário são familiares, e a maioria deles está associada a mutações nos genes supressores de tumores *BRCA1* e *BRCA2*. Como será discutido adiante, mutações em *BRCA1* e *BRCA2* estão também associadas ao câncer de mama hereditário. O risco de vida médio para câncer de ovário aproxima-se de 30% em portadores de *BRCA1*; o risco para *BRCA2* é um pouco menor. Ao contrário do câncer de ovário familiar, mutações em *BRCA1* e *BRCA2* são encontradas em apenas 8-10% dos cânceres de ovário isolados, que parecem surgir através de mecanismos moleculares alternativos.

Tumores Serosos

Os tumores serosos são os tumores mais comuns do epitélio ovariano. Cerca de 60% são benignos, 15% são de baixo potencial de malignidade e 25% são malignos. As lesões benignas geralmente são encontradas em pacientes entre 30-40 anos de idade, e tumores serosos malignos são mais comumente observados entre 45-65 anos de idade. Se somados, tumores serosos malignos e *borderline* são as neoplasias malignas ovarianas mais comuns, representando cerca de 60% de todos os cânceres de ovário.

Novas evidências indicam que existem dois tipos de carcinomas serosos: de graus baixo e alto. O primeiro surge a partir de lesões benignas ou *borderline* e progride lentamente de maneira gradual, tornando-se um carcinoma invasivo. Esses tumores de grau baixo estão associados a mutações em *KRAS*, *BRAF* ou *ERBB2*. Os tumores serosos de grau alto desenvolvem-se rapidamente. Como já mencionado, pelo menos algumas dessas lesões de grau alto desenvolvem-se a partir do carcinoma intraepitelial tubário, e não do epitélio celômico ovariano. "Sequenciamento profundo" recente de carcinomas serosos de grau alto confirmou que 96% dos tumores apresentam mutações no *TP53*. As mutações que afetam a via Notch de sinalização e FOXM1, um fator de transcrição implicado anteriormente na patogenia do carcinoma de ovário, também foram detectadas em uma minoria considerável de tumores.

MORFOLOGIA

A maioria dos tumores serosos é de estruturas císticas, grandes, esféricas a ovoides, de até 30-40 cm de diâmetro. **Cerca de 25% dos tumores benignos são bilaterais**. Nos tumores benignos, a cobertura serosa é lisa e brilhante. Em contraste, a superfície do cistoadenocarcinoma tem irregularidades nodulares que representam áreas em que o tumor penetrou na serosa. Na seção de corte, tumores císticos pequenos podem ter cavidade única, mas os maiores frequentemente são divididos por septos múltiplos em massas multiloculadas. Os espaços císticos geralmente são preenchidos com um líquido claro seroso. As projeções papilares estão salientes nas cavidades císticas, e são mais proeminentes nos tumores malignos (Fig. 18-16).

No exame histológico, os tumores benignos contêm uma única camada de **células epiteliais altas colunares** que reveste o cisto ou cistos. As células são muitas vezes ciliadas. **Corpos de *psammoma*** (concreções calcificadas laminadas concentricamente) são comuns nas pontas das papilas. Quando há desenvolvimento de carcinoma aberto, surge anaplasia das células de revestimento, assim como invasão do estroma. No carcinoma, as formações papilares são complexas e de camadas múltiplas, e ninhos ou camadas indiferenciadas de células malignas invadem o tecido fibroso axial. Entre as formas claramente benignas e evidentemente malignas estão os **tumores de baixo potencial de malignidade**, que apresentam menos atipia citológica e, normalmente, pouca ou nenhuma invasão estromal. Os tumores de baixo potencial de malignidade podem comprometer o peritônio, mas felizmente os implantes tumorais geralmente são "não invasivos". Em geral, os tumores serosos malignos se espalham para os linfonodos regionais, incluindo linfonodos periaórticos; metástases linfáticas distantes e hematogênicas são raras.

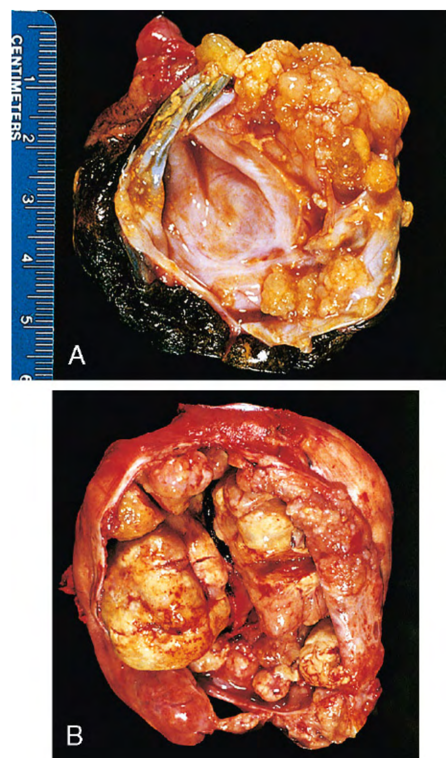


Figura 18-16 Tumores ovarianos serosos. **A**, Cistadenoma seroso *borderline* aberto para exibir uma cavidade de cisto revestido por crescimentos tumorais papilares delicados. **B,** Cistadenocarcinoma. O cisto aberto revela massa tumoral grande e volumosa.
(Cortesia do Dr. Christopher Crum, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

O prognóstico para pacientes com cistoadenocarcinoma seroso invasivo é ruim, mesmo após cirurgia, irradiação e quimioterapia, e depende muito do estágio da doença no diagnóstico. Se o tumor aparece restrito ao ovário, carcinomas abertos têm taxa de sobrevida de cinco anos de cerca de 70%, enquanto os tumores de baixo potencial de malignidade estão associados a quase 100% de sobrevida. Para os cânceres que penetraram a cápsula, a taxa de sobrevida de 10 anos é inferior a 15%.

Tumores Mucinosos

Tumores mucinosos são, em muitos aspectos, semelhantes aos tumores serosos, sendo que a diferença essencial é que o epitélio neoplásico é constituído por células secretoras de mucina. Esses tumores ocorrem em mulheres na mesma faixa etária que aquelas com tumores serosos, mas são consideravelmente menos prováveis de ser malignos. Em geral, apenas 10% dos tumores mucinosos são malignos; outros 10% são de baixo potencial de malignidade e 80% são benignos.

MORFOLOGIA

Ao exame macroscópico, os tumores mucinosos apresentam massas císticas que podem ser indistinguíveis de tumores serosos, exceto pela natureza mucinosa do conteúdo cístico. No entanto, **eles são mais propensos a ser maiores e multicísticos** (Fig. 18-17, A). **Penetração da serosa e áreas sólidas de crescimento são sugestivos de malignidade**. No exame histológico, os cistos são revestidos por células epiteliais produtoras de mucina (Fig. 18-17, B). Os tumores malignos são caracterizados pela presença de arquitetura complexa, incluindo áreas sólidas de crescimento, estratificação celular, atipia citológica e invasão estromal.

Em comparação com tumores serosos, os tumores mucinosos são muito menos propensos a ser bilaterais. Essa característica é, por vezes, útil na diferenciação entre tumores mucinosos do ovário e adenocarcinoma mucinoso metastático e primário do trato gastrointestinal (o chamado **tumor de Krukenberg**), que mais frequentemente produz massas ovarianas bilaterais.

Tumores mucinosos ovarianos rompidos podem contaminar o peritônio; no entanto, esses depósitos são tipicamente transitórios e não conseguem estabelecer crescimento de longo prazo no peritônio. A implantação de células tumorais mucinosas no peritônio com produção de grande quantidade de mucina é chamada de **pseudomixoma peritoneal**; na maioria dos casos, essa doença é causada por metástase do trato gastrointestinal, principalmente do apêndice (Capítulo 14).

O prognóstico do cistoadenocarcinoma mucinoso é um pouco melhor do que o seu homólogo seroso, embora o estágio, e não o tipo histológico (seroso *versus* mucinoso), seja o principal determinante do resultado.

Tumores Endometrioides

Esses tumores podem ser sólidos ou císticos; às vezes, desenvolvem-se em associação à endometriose. No exame microscópico, eles são distinguidos pela formação de glândulas tubulares, semelhantes àquelas do endométrio, dentro do revestimento dos espaços císticos. Embora existam formas benignas e *borderline*, os tumores endometrioides geralmente são malignos. Eles são bilaterais em cerca de 30% dos casos, e 15-30% das mulheres com esses tumores do ovário têm carcinoma de endométrio concomitante. Semelhantes ao carcinoma do tipo endometrioide do endométrio, os carcinomas endometrioides do ovário possuem mutações no gene supressor de tumor *PTEN*.

Tumor de Brenner

O tumor de Brenner é um tumor de ovário raro, sólido e geralmente unilateral constituído por estroma abundante que contém ninho de epitélio do tipo transicional semelhante ao do trato urinário. Ocasionalmente, os ninhos são císticos e revestidos por células colunares secretoras de muco. Os tumores de Brenner são geralmente bem encapsulados e branco-acinzentados aos cortes, variando desde alguns centímetros até 20 cm de diâmetro. Esses tumores podem surgir do epitélio de superfície ou do epitélio urogenital preso no interior da crista germinal. Embora a maioria seja benigna, os tumores maligno e *borderline* têm sido descritos.

OUTROS TUMORES OVARIANOS

Muitos outros tipos de tumores de células germinativas e de origem estromal do cordão sexual também surgem no ovário, mas apenas os teratomas originários de células germinativas são suficientemente comuns para merecer descrição. A Tabela 18-3 apresenta algumas características marcantes de outras neoplasias originárias de células germinativas e do cordão sexual.

Teratomas

Os teratomas constituem 15-20% dos tumores do ovário. Uma característica preocupante desses tumores de células germinativas é a sua predileção em surgir nas duas primeiras décadas de vida; para piorar as coisas, quanto mais jovem a pessoa, maior a probabilidade de malignidade. Mais de 90% dessas neoplasias de células germinativas, no entanto, são teratomas císticos benignos maduros; a variante maligna imatura é rara.

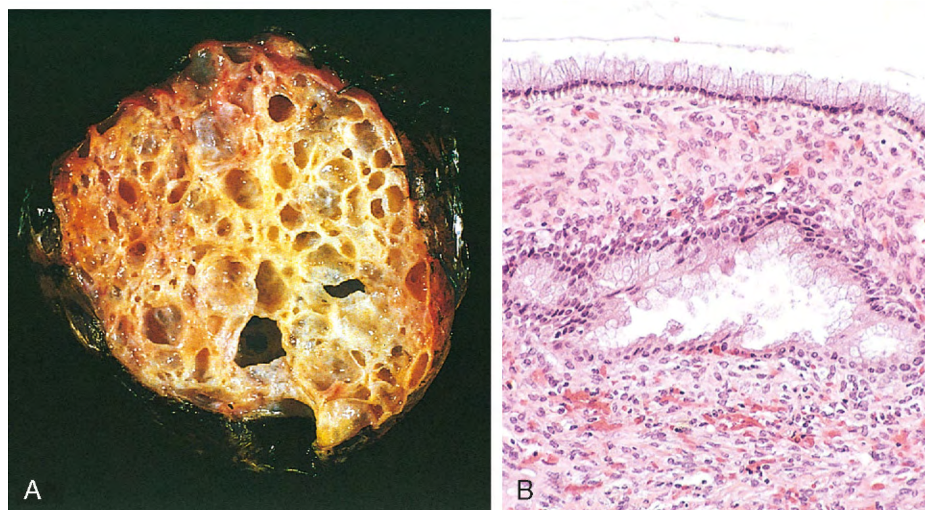


Figura 18-17 Cistadenoma mucinoso do ovário. **A,** Cistadenoma mucinoso com aparência multicística e septos delicados. Observe a presença de mucina brilhante dentro dos cistos. **B**, Revestimento de células colunares de cistadenoma mucinoso.

Tabela 18-3 Características Marcantes das Neoplasias da Célula Germinativa do Ovário e do Cordão Sexual

Neoplasma	Pico de Incidência	Localização Típica	Características Morfológicas	Comportamento
Origem das Células Germinativas				
Disgerminoma	Segunda a terceira décadas da vida Ocorre com disgenesia da gônada	Unilateral em 80-90%	Contrapartida do seminoma testicular Massas cinza sólidas pequenas a grandes Lâminas ou cordões de células claras e grandes separadas por fios fibrosos escassos Estroma pode conter linfócitos e granulomas ocasionais	Todos malignos, porém apenas um terço é agressivo e disseminativo; todos radiossensíveis; taxa de cura de 80%
Coriocarcinoma	Primeiras três décadas da vida	Unilateral	Idêntico ao tumor placentário Geralmente focos pequenos e hemorrágicos com dois tipos de epitélio: citotrofoblastos e sinciciotrofoblastos	Sofre metástase cedo e amplamente Focos primários podem degenerar, deixando apenas metástases Em contraste com os tumores gestacionais, os primários ovarianos são resistentes à quimioterapia
Tumores do Cordão Sexual				
Célula da teca e da granulosa	Maioria na pós-menopausa, mas pode ocorrer em qualquer idade	Unilateral	Pode ser pequeno ou grande, cinza a amarelo (com espaços císticos) Composto por mistura de células da granulosas cuboides em cordões, lâminas ou fios e fusiformes ou células da teca cheias de lipídios Elementos da granulosa podem recapitular folículos ovarianos como corpúsculos de Call-Exner	Podem elaborar grande quantidade de estrogênio (dos elementos da teca) e então promover carcinoma endometrial ou de mama Elemento da granulosa pode ser maligno (5-25%)
Fibroma e tecoma	Qualquer idade	Unilateral	Células fibrosas sólidas cinza para células da teca amarelas (cheias de lipídios)	A maioria hormonalmente inativa Alguns elaboram estrogênios Cerca de 40%, por motivos obscuros, produzem ascite e hidrotórax (síndrome de Meigs) Raramente maligno
Célula de Sertoli-Leydig	Todas as idades	Unilateral	Geralmente pequeno, cinza a marrom-amarelado e sólido Recapitula o desenvolvimento dos testículos com túbulos ou cordões e células rosa de Sertoli	Muito masculinizante ou não feminilizante Raramente é maligno
Metástase para o Ovário				
	Idade avançada	Principalmente bilaterais	Geralmente massas sólidas branco-acinzentadas de até 20 cm de diâmetro Células tumorais anaplásicas, cordões e glândulas dispersos através do fundo fibroso Células podem ser em "anel de sinete" secretoras de mucina	Primários são do trato gastrointestinal (tumores de Krukenberg), mama e pulmão

Teratomas Císticos Benignos (Maduros)

Quase todos os teratomas císticos benignos (maduros) são marcados pela presença de tecidos maduros derivados das três camadas de células germinativas: ectoderme, endoderma e mesoderme. Geralmente esses tumores contêm cistos revestidos por epiderme repletos de apêndices anexiais — por isso, a designação comum de *cistos dermoides*. A maioria é descoberta em mulheres jovens como massas ovarianas ou encontrada incidentalmente em radiografias ou exames abdominais, pois eles contêm focos de calcificação produzidos por estruturas semelhantes a dentes contidas no interior do tumor. Cerca de 90% são unilaterais, com o lado direito mais comumente acometido. Raramente essas massas císticas excedem 10 cm de diâmetro. Aos cortes, muitas vezes estão cheias de secreção sebácea e pelos emaranhados que, quando removidos, revelam revestimento epidérmico de pele com pelo (Fig. 18-18). Às vezes, há uma projeção nodular da qual se projetam dentes. Ocasionalmente, há presença de focos de osso e cartilagem, ninhos de epitélio brônquico ou gastrointestinal e outros tecidos também.

Por motivos desconhecidos, tais neoplasias às vezes produzem infertilidade e são propensas a sofrer torção (em 10-15% dos casos), o que constitui uma emergência aguda cirúrgica. Uma complicação paraneoplásica rara, mas fascinante, é a encefalite límbica, que pode se desenvolver em mulheres com teratomas contendo tecido neural maduro e, muitas vezes, regride com a resseção do tumor. Em cerca de 1% dos casos, observa-se transformação maligna, geralmente para carcinoma de células escamosas.

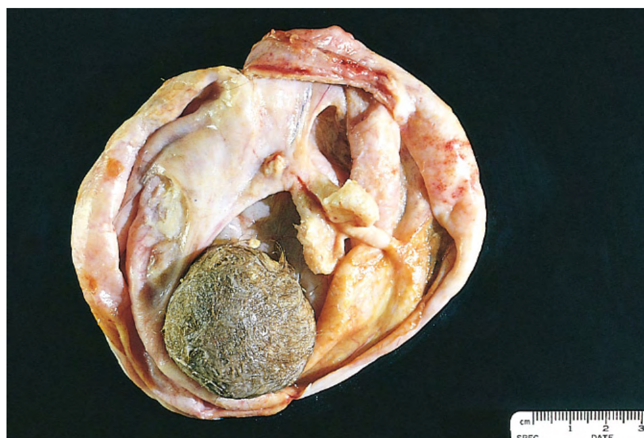


Figura 18-18 Teratoma cístico maduro (cisto dermoide) do ovário. Uma bola de pelos (inferior) e mistura de tecidos são evidentes.
(Cortesia do Dr. Christopher Crum, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Teratomas Malignos Imaturos

Teratomas malignos (imaturos) são encontrados no início da vida, sendo os 18 anos a idade média de detecção clínica. Eles diferem notavelmente do teratoma benigno maduro na medida em que muitas vezes são volumosos, predominantemente sólidos na seção de corte e pontuados por áreas de necrose; raramente há presença de focos císticos que contêm secreção sebácea, pelo e outras características semelhantes às de teratomas maduros. Sob exame microscópico, a característica distintiva é a presença de elementos imaturos ou cartilagem, osso, músculo, nervo ou outros tecidos minimamente diferenciados. Particularmente ameaçador são focos de diferenciação neuroepitelial, tendo em vista a propensão de tais focos de serem agressivos e causarem metástase ampla. Os teratomas imaturos são classificados e estadiados em um esforço para prever seu comportamento. Tumores de grau I e estágio I muitas vezes podem ser curados com tratamento adequado, enquanto os de maior grau e estágio estão associados a uma perspectiva mais cautelosa.

Teratomas Especializados

Um subtipo raro de teratoma é composto inteiramente por tecido especializado. O exemplo mais comum é o *struma ovarii*, composto inteiramente de tecido tireoidiano maduro que pode realmente produzir hipertireoidismo. Esses tumores aparecem como massas ovarianas pequenas, sólidas, unilaterais e marrons. Outros teratomas especializados podem tomar a forma de carcinoide do ovário, que em casos raros produz síndrome carcinoide.

Correlações Clínicas

Com todas as neoplasias de ovário, o manejo impõe um desafio clínico formidável porque os sinais ou sintomas geralmente aparecem apenas quando os tumores estão bem avançados. A apresentação clínica é notavelmente similar, exceto para neoplasias em funcionamento que exercem efeitos hormonais. Os tumores ovarianos de origem do epitélio de superfície geralmente são assintomáticos até que se tornem grandes o suficiente para causar sintomas de pressão local (p. ex., dor, queixas gastrointestinais, frequência urinária). Na verdade, cerca de 30% das neoplasias ovarianas são descobertas incidentalmente no exame ginecológico de rotina. Massas maiores, particularmente os tumores epiteliais comuns, podem causar aumento na circunferência abdominal. Massas menores, particularmente os cistos dermoides, às vezes se torcem em seus pedículos (torção), produzindo dor abdominal intensa que imita abdome agudo. Semeadura metastática de tumores serosos malignos muitas vezes provoca ascite, enquanto tumores ovarianos em funcionamento muitas vezes chamam a atenção por causa das endocrinopatias que produzem.

Infelizmente, o tratamento de tumores de ovário continua sendo insatisfatório; apenas modesto aumento na sobrevida foi alcançado desde meados dos anos 1970. Métodos de triagem que detectam tumores iniciais são extremamente necessários, mas os avaliados até o momento são de valor limitado. Um desses marcadores, a proteína CA-125, é elevada no soro de 75-90% das mulheres com câncer epitelial do ovário. No entanto, a CA-125 não é detectável em até 50% das mulheres com câncer limitado ao ovário; em contrapartida, frequentemente é elevada em uma variedade de condições benignas e cânceres não ovarianos. Assim, sua utilidade como teste de triagem em mulheres assintomáticas na pós-menopausa é limitado. Atualmente, medições de CA-125 são de maior valor na monitoração da resposta à terapia.

RESUMO

Tumores Ovarianos

- Os tumores podem surgir do epitélio, das células estromais do cordão sexual ou das células germinativas.
- Os tumores epiteliais são os mais comuns tumores ovarianos malignos e comuns em mulheres com mais de 40 anos de idade.
- Os principais tipos de tumores epiteliais são serosos, mucinosos e endometrioides. Cada um tem uma contraparte benigna, maligna e *borderline* (baixo potencial de malignidade).
- Os tumores de estroma de cordão sexual podem apresentar diferenciação para granulosa, Sertoli, Leydig ou células do tipo estromal do ovário. Dependendo da diferenciação, pode-se produzir estrogênios ou androgênios.
- Os tumores de células germinativas (principalmente teratomas císticos) são os tumores de ovário mais comuns em mulheres jovens; a maioria é benigna.
- Tumores de células germinativas podem diferenciar-se em oogônia (disgerminoma), tecido embrionário primitivo (embrionário), saco vitelino (tumor do seio endodérmico), tecido placentário (coriocarcinoma) ou vários tecidos fetais (teratoma).

DOENÇAS DA GRAVIDEZ

Doenças da gravidez e condições patológicas da placenta são importantes contribuintes para a morbidade e a mortalidade da mãe e da criança. Um número limitado de transtornos, em que o conhecimento das lesões morfológicas contribui para a compreensão da doença clínica, é discutido nesta seção.

INFLAMAÇÕES E INFECÇÕES PLACENTÁRIAS

As infecções podem atingir a placenta por qualquer um de dois caminhos: (1) ascensão através do canal vaginal ou (2) disseminação hematogênica (transplacentária).

As *infecções ascendentes* são de longe as mais comuns; na maioria dos casos, são bacterianas e estão associadas à ruptura prematura das membranas fetais. No exame microscópico, o corioâmnio apresenta infiltração neutrofílica associada a edema e congestão (corioamnionite aguda). Com extensão para além das membranas, a infecção pode envolver o cordão umbilical e as vilosidades placentárias, resultando em vasculite aguda do cordão (funisite). Infecções ascendentes são causadas por *micoplasma, cândida* e as numerosas bactérias da flora vaginal.

Raramente, as infecções placentárias podem surgir por *disseminação hematogênica* de bactérias e outros organismos; no exame histológico, as vilosidades placentárias são as estruturas mais frequentemente afetadas (vilosite). Sífilis, tuberculose, listeriose, toxoplasmose e diversos vírus (rubéola, citomegalovírus, vírus herpes simples) podem causar vilosite placentária. Infecções transplacentárias podem afetar o feto e dar origem ao chamado complexo TORCH (*t*oxoplasmose, *o*utras infecções, **r**ubéola, infecção por *c*itomegalovírus, *h*erpes) (Capítulo 6).

GRAVIDEZ ECTÓPICA

A gravidez ectópica é definida como a implantação de um óvulo fertilizado em qualquer outro local que não o útero. Até 1% das gestações é ectópica. Em mais de 90% desses casos, a implantação ocorre nos ovidutos (gravidez tubária); outros locais incluem os ovários e a cavidade abdominal. Qualquer fator que retarde a passagem do óvulo pelas tubas uterinas predispõe à gravidez ectópica. Em cerca de metade dos casos, a passagem mais lenta é atribuída a inflamação crônica e cicatrizes no oviduto; tumores intrauterinos e endometriose também podem dificultar a passagem do óvulo. Em outros 50% das gestações tubárias, nenhuma causa anatômica é evidente. Gestações ovarianas provavelmente resultam de casos raros em que o óvulo é fertilizado assim que o folículo rompe. A gestação no interior da cavidade abdominal ocorre quando o ovo fertilizado cai fora da extremidade com fímbrias do oviduto e implanta-se no peritônio.

MORFOLOGIA

Em todos os locais, o desenvolvimento precoce da gravidez ectópica prossegue normalmente, com formação de tecido placentário, saco amniótico e alterações deciduais. Com a gravidez tubária, a placenta invasora subsequentemente penetra através da parede do oviduto, causando **hematoma intratubal (hematossalpinge)**, *hemorragia intraperitoneal* ou ambos. A tuba uterina é geralmente distendida por sangue recentemente coagulado que contém pedaços de tecido placentário cinza e partes fetais. O diagnóstico histológico depende da visualização das vilosidades da placenta ou, raramente, do embrião.

Até a ruptura ocorrer, uma gravidez ectópica pode ser indistinguível de uma gravidez normal, com a interrupção da menstruação e elevação dos níveis séricos e urinários dos hormônios placentários. Sob a influência desses hormônios, o endométrio (em aproximadamente 50% dos casos), sofre as alterações deciduais e de hipersecreção típicas da gravidez. A ausência de níveis de gonadotrofina elevados não exclui o diagnóstico, no entanto, porque a fixação precária e a necrose da placenta ectópica são comuns. A ruptura de uma gravidez ectópica pode ser catastrófica, com o aparecimento súbito de dor abdominal intensa e sinais de abdome agudo, muitas vezes seguidos de choque. É necessária intervenção cirúrgica imediata.

RESUMO

Gravidez Ectópica

- A gravidez ectópica é definida como a implantação do óvulo fertilizado fora do corpo uterino. Aproximadamente 1% das gestações implanta-se de maneira ectópica; o local mais comum são as tubas uterinas.
- Salpingite crônica com cicatrizes é um importante fator de risco para a gravidez ectópica tubária.
- A ruptura de uma gravidez ectópica é uma emergência médica que, se não tratada, pode resultar em sangria e morte.

DOENÇA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Tumores trofoblásticos gestacionais foram divididos, em bases histopatológicas, em três categorias morfológicas sobrepostas: *mola hidatiforme, mola invasiva e coriocarcinoma*. Eles demonstram uma gama de agressividade, partindo da mola hidatiforme benigna até o coriocarcinoma altamente maligno. Todos elaboram gonadotrofina coriônica humana (hCG), que pode ser detectada no sangue e na urina em níveis consideravelmente mais elevados do que os encontrados durante a gravidez normal. Além do diagnóstico auxiliar, aumento ou queda dos níveis hormonais na urina ou sangue pode ser usado para monitorar a eficácia do tratamento. Os médicos preferem o nome geral *doença trofoblástica gestacional* porque a resposta à terapia, a julgar pelos níveis de hormônio, é significativamente mais importante do que a subtipagem patológica das lesões. No entanto, a genética, a patologia e a história natural dessas doenças são suficientemente distintas para merecer discussão separada.

Mola Hidatiforme: Completa e Parcial

A mola hidatiforme típica é uma massa volumosa de vilosidades coriônicas entumescidas, às vezes dilatadas cisticamente, que macroscopicamente se parecem com estruturas em cacho de uva. As vilosidades aumentadas são cobertas por quantidades variáveis de epitélio coriônico normal a altamente atípico. Existem dois subtipos distintos de mola hidatiforme: *completa e parcial*. Molas hidatiformes completas não são compatíveis com embriogênese e nunca contêm partes fetais. Todas as vilosidades coriônicas são anormais, e as células epiteliais coriônicas são diploides (46, XX ou, raramente, 46, XY). A mola hidatiforme parcial é compatível com formação precoce de embrião e,

Tabela 18-4 Características da Mola Hidatiforme Completa e Parcial

Característica	Mola Completa	Mola Parcial
Cariótipo	46,XX (46,XY)	Triploide (69,XXY)
Edema das vilosidades	Todas as vilosidades	Algumas vilosidades
Proliferação trofoblástica	Difusa, circunferencial	Focal, leve
HCG sérico	Elevado	Menos elevado
HCG nos tecidos	++++	+
Risco de coriocarcinoma subsequente	2%	Raro

hCG, gonadotrofina coriônica humana.

portanto, pode conter componentes fetais, ter algumas vilosidades coriônicas normais e é quase sempre triploide (p. ex., 69, XXY) (Tabela 18-4). Ambos os tipos resultam da fertilização anormal. Em uma mola completa, todo o conteúdo genético é fornecido por dois espermatozoides (ou um espermatozoide diploide), obtendo-se células diploides que contêm apenas cromossomos paternos, enquanto em uma mola parcial um ovo normal é fertilizado por dois espermatozoides (ou um espermatozoide diploide), resultando em um cariótipo triploide com preponderância de genes paternos.

A incidência de mola hidatiforme completa é de cerca de 1-1,5 por 2.000 gestações nos Estados Unidos e outros países ocidentais. Por motivos desconhecidos, a incidência é muito maior nos países asiáticos. As molas são mais comuns antes da idade de 20 anos e após os 40 anos de idade, e um histórico da condição aumenta o risco da doença molar em gestações subsequentes. Embora a doença molar antes fosse descoberta com 12-14 semanas de gestação durante a investigação de uma gestação apresentando altura uterina maior que a esperada para a idade gestacional, o monitoramento precoce das gestações por ultrassom reduziu a idade gestacional da detecção. Nas molas completas e parciais, a elevação de hCG no sangue materno e a ausência de sons cardíacos fetais são típicos.

MORFOLOGIA

O útero pode ser de tamanho normal em molas iniciais, mas em casos mais avançados a cavidade uterina é expandida por uma massa friável e delicada, de paredes finas e estruturas císticas translúcidas (Fig. 18-19). Partes fetais raramente são observadas em molas completas, mas são comuns em molas parciais. Sob exame microscópico, a **mola completa** apresenta inchaço hidrópico das vilosidades coriônicas fracamente vascularizadas, com estroma edematoso, mixomatoso e frouxo. O epitélio coriônico quase sempre apresenta certo grau de proliferação, tanto de citotrofoblastos como de sinciciotrofoblastos (Fig. 18-20). A classificação histológica para prever o resultado clínico das molas foi suplantada pela monitoração cuidadosa dos níveis de hCG. Em **molas parciais**, o edema das vilosidades envolve apenas algumas das vilosidades e a proliferação trofoblástica é focal e leve. As vilosidades de molas parciais têm margem característica irregular e recortada. Na maioria dos casos de mola parcial, algumas células fetais estão presentes, variando de glóbulos vermelhos fetais nas vilosidades da placenta até, em casos raros, feto totalmente formado.

Em geral, 80-90% das molas não recorrem após curetagem completa; 10% das molas completas são invasivas. Não mais do que 2-3% dão origem a coriocarcinoma.

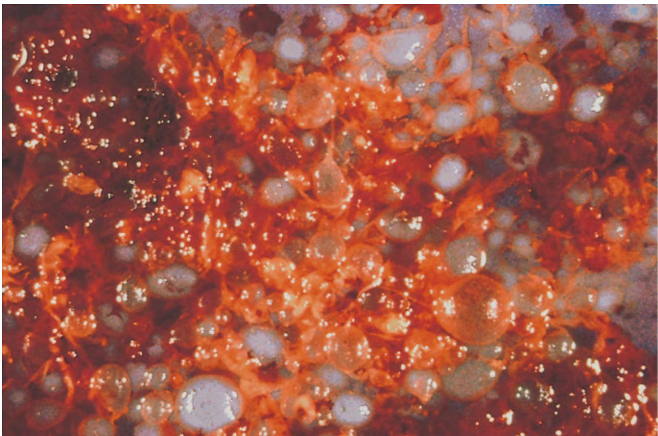


Figura 18-19 Mola hidatiforme completa, constituída de numerosas vilosidades aumentadas (hidrópicas).

Mola Invasiva

As molas invasivas são molas completas localmente mais invasivas, mas que não têm o potencial metastático agressivo de um coriocarcinoma. Uma mola invasiva mantém vilosidades hidrópicas que penetram profundamente na parede uterina, possivelmente causando ruptura e, por vezes, hemorragia com risco à vida. Sob exame microscópico, o epitélio das vilosidades apresenta alterações atípicas, com a proliferação de componentes tanto trofoblásticos quanto sinciciais.

Embora a capacidade de invasão acentuada dessa lesão torne a remoção tecnicamente difícil, não ocorrem metástases. Vilosidades hidrópicas podem embolizar para órgãos distantes, como pulmões ou cérebro, mas esses êmbolos não constituem verdadeiras metástases e podem mesmo regredir espontaneamente. Por causa da invasão mais profunda no miométrio, uma mola invasiva é difícil de ser completamente removida por curetagem; por isso, se o β-hCG sérico permanece elevado, é necessário tratamento posterior. Felizmente, na maioria dos casos, a cura é possível com a quimioterapia.

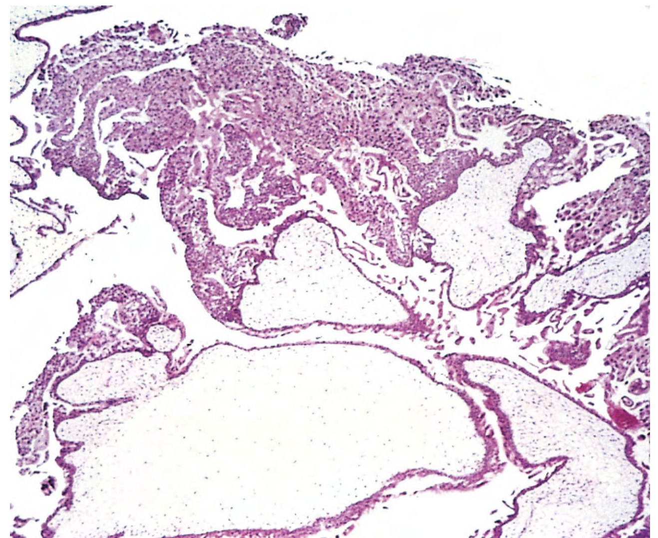


Figura 18-20 Mola hidatiforme completa. Nessa imagem microscópica, vilosidades hidrópicas distendidas (*embaixo*) e proliferação do epitélio coriônico (em cima) estão evidentes.
(Cortesia do Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Coriocarcinoma Gestacional

O coriocarcinoma, um tumor maligno muito agressivo, surge do epitélio coriônico gestacional ou, menos frequentemente, a partir de células totipotenciais dentro das gônadas (como um tumor de células germinativas). Esses tumores são raros no hemisfério ocidental; nos Estados Unidos ocorrem em cerca de uma a cada 30.000 gestações, mas são muito mais comuns em países asiáticos e africanos, atingindo a frequência de uma a cada 2.000 gestações. Aproximadamente 50% dos coriocarcinomas surgem de molas hidatiformes completas; cerca de 25% surgem depois de um aborto; o restante se manifesta depois do que tinha sido uma gravidez normal. Dito de outro modo, quanto mais anormal a concepção, maior o risco de desenvolver coriocarcinoma gestacional. Na maioria dos casos, o coriocarcinoma se manifesta por corrimento marrom e sangrento, acompanhado por um título aumentado de β-hCG no sangue e na urina, na ausência de aumento uterino acentuado, como o que seria de esperar com uma mola. Em geral, os títulos de β-hCG são muito mais elevados do que aqueles associados a uma mola.

MORFOLOGIA

Os coriocarcinomas geralmente aparecem como massas uterinas hemorrágicas e necróticas. Às vezes, a necrose é tão extensa que resta pouco tumor viável. Na verdade, a lesão primária pode se "autodestruir" e apenas as metástases contam a história. Muito cedo, o tumor insinua-se no miométrio e em vasos. **Em contraste com molas hidatiformes e molas invasivas, não são formadas vilosidades coriônicas; em vez disso, o tumor é composto por citotrofoblastos e sinciciotrofoblastos cuboides e anaplásicos** (Fig. 18-21).

No momento em que muitos coriocarcinomas são descobertos, geralmente já ocorreu disseminação vascular generalizada para os pulmões (50%), vagina (30-40%), cérebro, fígado e rins. A invasão linfática é incomum.

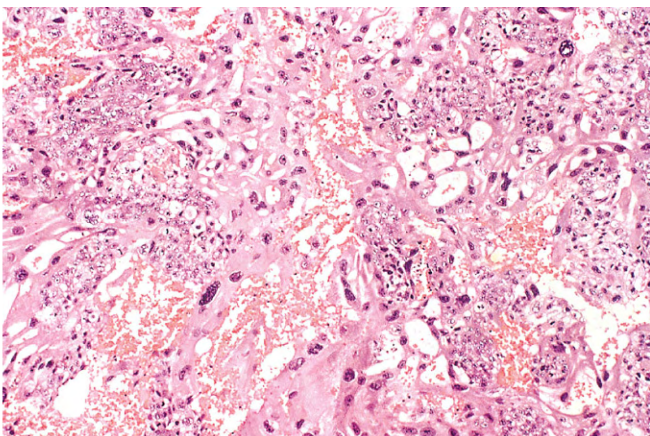


Figura 18-21 Coriocarcinoma. A área contém citotrofoblastos e sinciciotrofoblastos multinucleados neoplásicos.
(Cortesia do Dr. David R. Genest, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)

Apesar da natureza extremamente agressiva do coriocarcinoma de placenta, esses tumores são extremamente sensíveis à quimioterapia. Quase 100% dos pacientes acometidos são curados, mesmo aqueles com metástases em locais distantes, como os pulmões. Por outro lado, a resposta à quimioterapia por coriocarcinomas que surgem nas gônadas (ovários ou testículos) é relativamente ruim. Essa diferença notável no prognóstico pode estar relacionada com a presença de antígenos paternos nos coriocarcinomas placentários que estão ausentes nas lesões gonadais. Concebivelmente, uma resposta imune materna contra os antígenos estrangeiros (paternos) ajuda a eliminar o tumor, agindo como um complemento à quimioterapia.

Tumor Trofoblástico de Localização Placentária

Os tumores trofoblásticos de localização placentária são derivados da placenta ou do trofoblasto intermediário. Esses tumores diploides incomuns, muitas vezes XX no cariótipo, normalmente surgem poucos meses após a gravidez. Como trofoblastos intermediários não produzem hCG em grande quantidade, as concentrações de hCG ficam apenas ligeiramente elevadas. Mais tipicamente, esses tumores produzem lactogênio de placenta humana. Um curso clínico indolor é típico, com resultado geral favorável se o tumor estiver confinado ao endomiométrio. No entanto, é importante salientar que tumores trofoblásticos de localização placentária não são tão sensíveis à quimioterapia como outros tumores trofoblásticos, e o prognóstico é sombrio quando a disseminação ocorre além do útero.

RESUMO

Doença Trofoblástica Gestacional

- A doença molar é causada pela contribuição anormal de cromossomos paternos na gestação.
- Molas parciais são triploides e têm dois conjuntos de cromossomos paternos. Elas são tipicamente acompanhadas por tecido fetal. Há baixa taxa de doença persistente.
- Molas completas são diploides e todos os cromossomos são paternos. Os tecidos embrionários ou fetais não estão associados à mola completa.
- Entre as molas completas, 10-15% estão associadas à doença persistente que toma geralmente a forma de mola invasiva. Apenas 2% das molas completas progridem para coriocarcinoma.
- O coriocarcinoma gestacional é um tumor altamente invasivo e frequentemente metastático que, em contraste com o coriocarcinoma do ovário, é responsivo à quimioterapia e curável na maioria dos casos.
- Tumores trofoblásticos de localização placentária são geralmente tumores indolentes e de estágio inicial de trofoblasto intermediário que produzem lactogênio de placenta humana e não respondem bem à quimioterapia.

PRÉ-ECLÂMPSIA/ECLÂMPSIA (TOXEMIA DA GRAVIDEZ)

O desenvolvimento de hipertensão acompanhada por proteinúria e edema, no terceiro trimestre de gravidez, é chamado de *pré-eclâmpsia*. Essa síndrome ocorre em 5-10% das gestações,

particularmente nas primeiras gestações de mulheres com mais de 35 anos de idade. Em pessoas gravemente acometidas, podem ocorrer convulsões, e o complexo de sintomas é então chamado de *eclâmpsia*. Devido aos antecedentes antigos, pré-eclâmpsia e eclâmpsia ainda são, por vezes, chamadas de *toxemia da gravidez*. Nenhuma toxina transmitida pelo sangue foi identificada, e esse nome historicamente santificado é um equívoco. O reconhecimento e o tratamento precoce da pré-eclâmpsia tornaram a eclâmpsia, particularmente a eclâmpsia fatal, rara.

Os acontecimentos desencadeantes exatos que iniciam essas síndromes são desconhecidos, mas uma característica comum subjacente a todos os casos é o *fluxo insuficiente de sangue materno para a placenta, secundário à remodelagem inadequada das artérias espiraladas no leito vascular uteroplacentário*. Na gravidez normal, as paredes musculoelásticas das artérias espiraladas são invadidas por trofoblastos, permitindo que se dilatem para grandes sinusoides vasculares. Na pré-eclâmpsia e eclâmpsia, essa remodelagem vascular é prejudicada, as paredes musculoelásticas são mantidas e os canais permanecem estreitos. A diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentário parece resultar em hipóxia da placenta, disfunção da placenta e mudança para um estado antiangiogênico sistêmico. Especificamente, foram observados aumentos nos fatores antiangiogênicos circulantes FlT1 solúveis (sFlt1), endoglina solúvel (sEeng) e reduções no nível de fatores pró-angiogênicos, como VEGF e PIGF. Há a hipótese de que esses distúrbios resultem em *disfunção da célula endotelial*, *hiperreatividade vascular* e *microangiopatia em órgão-alvo*. Embora a base exata da pré-eclâmpsia ainda precise ser definida, várias consequências graves foram associadas a essa condição:

- *Infarto placentário*, decorrente da hipoperfusão crônica
- *Hipertensão*, devida à diminuição da produção endotelial de prostaciclinas vasodilatadoras (isto é, prostaglandina I_2) e prostaglandina E_2, e ao aumento da produção do vasoconstritor tromboxano A_2
- *Hipercoagulabilidade*, devida à disfunção endotelial e liberação de fator de tecido da placenta
- *Falha de órgãos-alvo*, principalmente dos rins e do fígado, que ocorre em pacientes com eclâmpsia totalmente desenvolvida. Aproximadamente 10% dos pacientes com pré-eclâmpsia grave desenvolvem a chamada síndrome HELLP, caracterizada por hemólise, elevação das enzimas hepáticas e plaquetas baixas.

MORFOLOGIA

As alterações morfológicas da pré-eclampsia e eclâmpsia são variáveis e estão correlacionadas em algum grau com a gravidade do distúrbio. **Anormalidades placentárias** incluem:

- **Infartos**, que podem ser uma característica da gravidez normal, mas são muito mais numerosos na pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia
- **Hemorragias retroplacentárias**
- **Maturação precoce das vilosidades placentárias** associada a edema das vilosidades, hipovascularização e aumento da produção de nós epiteliais sinciciais
- **Necrose fibrinoide** e acúmulo focal de macrófagos contendo lipídios (aterose aguda) de vasos deciduais

Características Clínicas

A pré-eclâmpsia apresenta-se insidiosamente durante as semanas 24 e 25 de gestação, com edema, proteinúria e pressão arterial aumentada. Se a condição evoluir para eclâmpsia, a função renal estará prejudicada, a pressão arterial subirá ainda mais e poderão ocorrer convulsões. A terapia imediata no início do curso aborta as alterações nos órgãos associados, com todas as anormalidades resolvidas imediatamente após o parto ou a cesariana.

RESUMO

Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia

- A pré-eclâmpsia é causada por anormalidades no fluxo sanguíneo placentário materno, com isquemia placentária resultante, infarto e alterações na produção de vasodilatadores.
- A pré-eclâmpsia é caracterizada por edema, proteinúria e hipertensão no segundo e terceiro trimestres da gravidez.
- A eclâmpsia é caracterizada, além disso, pelas convulsões. Podem ser fatais quando acompanhadas por danos em múltiplos órgãos.

MAMA

As lesões da mama feminina são muito mais comuns do que as lesões da mama masculina e geralmente tomam a forma de nódulos ou massas palpáveis, às vezes dolorosas. Felizmente, a maioria é inocente, mas, como é bem sabido, o câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres (excluindo a neoplasia da pele) e só perde para o câncer de pulmão como causa de morte relacionada ao câncer. Por isso, não é incomum as mulheres procurarem uma avaliação para *nódulos* ligeiramente suspeitos na mama (Fig. 18-22).

Começamos nossa discussão sobre as doenças da mama com lesões não neoplásicas benignas. Antes de considerar as alterações fibrocísticas extremamente comuns, várias lesões relativamente pequenas garantem breve menção. *Mamilos ou tecido mamário supranumerários* podem ser encontrados em qualquer lugar ao longo da crista embrionária (linha do leite). Além de

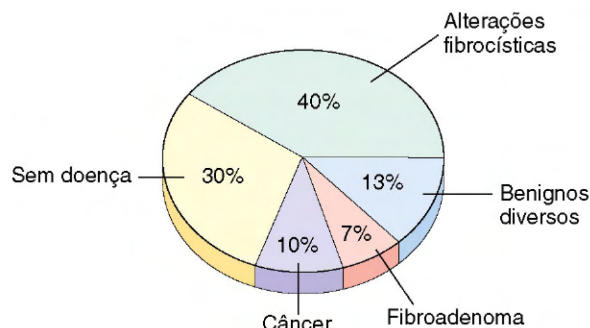


Figura 18-22 Achados histopatológicos em uma série de mulheres que procuram avaliação dos nódulos de mama.

serem curiosidades, essas anomalias congênitas estão sujeitas às mesmas doenças que acometem a mama normal. A *inversão congênita do mamilo* tem importância clínica, pois alterações semelhantes podem ser produzidas por um câncer subjacente. *Galactocele* surge durante a lactação a partir da dilatação cística de um ducto obstruído. Além de serem "caroços" dolorosos, esses cistos podem se romper, incitando uma reação inflamatória local, com a produção de um foco endurecido sugestivo de malignidade.

ALTERAÇÕES FIBROCÍSTICAS

A designação *fibrocística* é aplicada a várias alterações na mama feminina que consistem, predominantemente, em formação de cistos e fibrose. No passado, essas lesões foram chamadas de *doença fibrocística*. No entanto, como a maioria dessas alterações tem pouco significado clínico além da necessidade de distingui-las de câncer, o nome *alteração fibrocística* é o preferido.

Em geral, as alterações fibrocísticas são as anormalidades da mama mais comuns observadas em mulheres na pré-menopausa. As alterações tendem a surgir durante a idade reprodutiva e são, provavelmente, uma consequência das *alterações cíclicas da mama que ocorrem normalmente no ciclo menstrual*. Terapia estrogênica e contraceptivos orais não parecem aumentar a incidência dessas alterações, e os contraceptivos orais podem de fato diminuir o risco.

As alterações fibrocísticas podem ser subdivididas em padrões proliferativo e não proliferativo, como descritos a seguir.

Alterações Não Proliferativas

Cistos e Fibrose

Alterações não proliferativas são o tipo mais comum de lesões fibrocísticas, caracterizadas por aumento no estroma fibroso associado a dilatação dos ductos e formação de cistos de tamanho variável.

MORFOLOGIA

Um cisto grande e único pode se formar dentro de uma mama, mas as alterações são geralmente multifocais e, muitas vezes, bilaterais. As áreas envolvidas aparecem como mal definidas, as densidades são difusamente aumentadas, com nodularidades distintas na mamografia. Os cistos variam de menos de 1 cm até 5 cm de diâmetro. Fechados, eles são marrons a azuis (**cistos de cúpula azul**) e estão preenchidos com líquido aquoso e turvo (Fig. 18-23). As secreções no interior dos cistos podem calcificar, produzindo microcalcificações na mamografia. O exame histológico revela uma camada epitelial que, em cistos maiores, pode ser achatada ou mesmo totalmente atrófica (Fig. 18-24). Frequentemente, as células de revestimento são grandes e poligonais, com citoplasma granular e eosinofílico abundante, e núcleos pequenos, redondos e profundamente cromáticos. Essa morfologia é chamada de **metaplasia apócrina** e quase sempre é benigna.

O estroma que circunda todos os tipos de cistos consiste geralmente em tecido fibroso comprimido que perdeu a aparência mixomatosa e delicada do estroma da mama normal. Infiltrado linfocítico estromal é comum nessa e em todas as outras variantes da alteração fibrocística.



Figura 18-23 Alterações fibrocísticas observadas em espécimes de biópsia de mama. As áreas brancas dispersas e mal delimitadas representam focos de fibrose. Na amostra no canto inferior direito, um cisto seccionado vazio é evidente; nos dois espécimes à esquerda, cistos de cúpula azul fechados são observados.

(Cortesia do Dr. Kyle Molberg, Departament of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

Alteração Proliferativa

Hiperplasia do Epitélio

Os ductos e lóbulos normais da mama são revestidos por duas camadas de células — uma camada de células luminais sobrejacentes a uma segunda camada de células mioepiteliais. A *hiperplasia epitelial* é reconhecida pela presença de mais de duas camadas de células. O espectro da hiperplasia epitelial varia de leve e ordenada a hiperplasias atípicas com características que se assemelham às do carcinoma *in situ*.

MORFOLOGIA

A aparência macroscópica da hiperplasia epitelial não é distintiva e é dominada por alterações fibrosas ou císticas coexistentes. O exame histológico mostra um espectro quase infinito de alterações proliferativas. Os ductos, dúctulos ou lóbulos podem ser

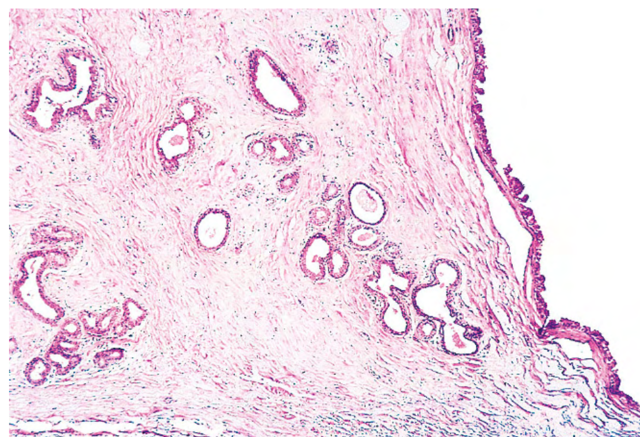


Figura 18-24 Alterações fibrocísticas do tipo não proliferativo em amostra de biópsia de mama. Visíveis nessa área estão os ductos dilatados, produzindo microcistos e, à direita, a parede de um grande cisto revestido por células epiteliais.

(Cortesia do Dr. Kyle Molberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

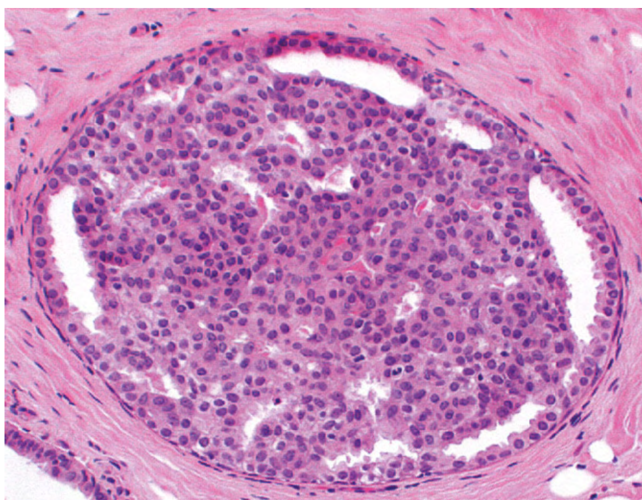


Figura 18-25 Hiperplasia epitelial em amostra de biópsia de mama. A luz do ducto é preenchida com uma população heterogênea de células de morfologias diferentes. Fenestrações irregulares semelhantes a fendas são proeminentes na periferia.

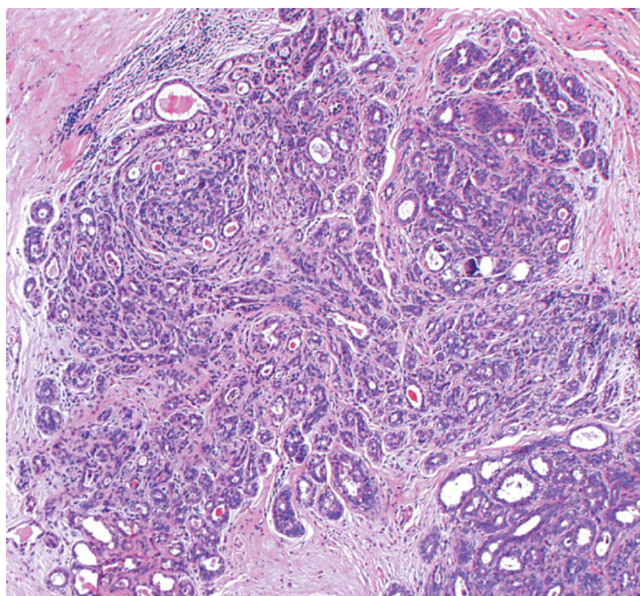


Figura 18-26 Adenose esclerosante, biópsia de mama. A unidade lobular do ducto terminal envolvido está alargada e os ácinos estão comprimidos e distorcidos pelo estroma denso circundante. Diferentemente de um carcinoma de mama, os ácinos estão arranjados em um padrão de turbilhão, e a outra margem é bem circunscrita.

preenchidos com células cuboides ordenadas dentro das quais pequenos padrões de glândulas (chamados **fenestrações**) podem ser discernidos (Fig. 18-25). Às vezes, o epitélio proliferativo projeta várias excrescências papilares pequenas para a luz ductal (**papilomatose ductal**). O grau de hiperplasia, julgado em parte pelo número de camadas de epitélio intraductal, pode ser leve, moderado ou acentuado. Ocasionalmente, a hiperplasia produz microcalcificações na mamografia, aumentando a preocupação para o câncer.

Em alguns casos, as células hiperplásicas têm características que carregam alguma semelhança com o carcinoma ductal *in situ* (descrito adiante). Essa hiperplasia é chamada de **hiperplasia ductal atípica**. A **hiperplasia lobular atípica** é usada para descrever hiperplasias que exibem alterações que se aproximam dos critérios de diagnóstico para o carcinoma lobular *in situ* mas não os satisfazem. Tanto a hiperplasia lobular quanto a ductal atípica estão associadas a aumento do risco de carcinoma invasivo.

Adenose Esclerosante

O tipo de alteração fibrocística denominado *adenose esclerosante* é menos comum que os cistos e a hiperplasia, mas é significativo porque as suas características clínicas e morfológicas podem imitar as do carcinoma. Essas lesões contêm fibrose intralobular acentuada e proliferação de ductos e ácinos pequenos.

MORFOLOGIA

Macroscopicamente, a lesão tem consistência dura e de borracha, semelhante à do câncer da mama. O exame histológico mostra **proliferação de espaços luminais típica (adenose) revestida por células epiteliais e células mioepiteliais**, produzindo massas de pequenas glândulas dentro de um estroma fibroso (Fig. 18-26). Glândulas agregadas podem ser praticamente encostadas, com camadas únicas ou múltiplas de células em contato umas com as outras. A fibrose acentuada do estroma, que pode comprimir e distorcer o epitélio proliferativo, está sempre associada à adenose — daí a designação **adenose esclerosante**. Esse crescimento excessivo do tecido fibroso pode comprimir completamente a luz dos ácinos e ductos, de modo que eles apareçam como cordões sólidos de células — um padrão que é difícil de distinguir histologicamente do carcinoma ductal invasivo. A presença de camadas duplas do epitélio e a identificação de elementos mioepiteliais são úteis para se chegar ao diagnóstico correto.

Relação das Alterações Fibrocísticas com o Carcinoma de Mama

Determinadas características clínicas da alteração fibrocística tendem a distingui-la do câncer, mas a única maneira certa de fazer essa distinção é através de biópsia e exame histológico. Embora as alterações fibrocísticas sejam benignas, algumas características podem conferir risco aumentado de desenvolvimento de câncer:

- *Risco mínimo ou não aumentado de carcinoma da mama*: fibrose, alterações císticas, metaplasia apócrina, hiperplasia leve
- *Risco levemente maior* (1,5-2 vezes): hiperplasia moderada a florida (sem atipias), papilomatose ductal, adenose esclerosante
- *Risco significativamente aumentado* (cinco vezes): hiperplasia atípica, ductular ou lobular

As alterações fibrocísticas proliferativas são geralmente bilaterais e multifocais, e estão associadas a risco aumentado de carcinoma subsequente em ambas as mamas.

RESUMO

Alterações Fibrocísticas

- Alterações fibrocísticas podem ser classificadas como não proliferativas (císticas) ou proliferativas.
- Lesões proliferativas incluem proliferações epiteliais dos ductos e lóbulos (com ou sem características de atipias) e adenose (proliferação dos ductos terminais), às vezes associadas à fibrose (adenose esclerosante).
- Hiperplasia atípica (ductal ou lobular) está associada a aumento de cinco vezes no risco de desenvolver carcinoma.

PROCESSOS INFLAMATÓRIOS

Os processos inflamatórios que envolvem a mama são pouco comuns e geralmente estão associados a dor e sensibilidade nas áreas afetadas. Incluídas nessa categoria estão várias formas de mastite e necrose gordurosa traumática, nenhuma das quais aumenta o risco de câncer.

A mastite aguda desenvolve-se quando bactérias, geralmente *Staphylococcus aureus*, ganham acesso ao tecido mamário através dos ductos. A grande maioria dos casos surge durante as primeiras semanas de amamentação, quando a pele do mamilo está vulnerável ao desenvolvimento de fissuras. Clinicamente, infecções por estafilococos induzem alterações inflamatórias agudas típicas, que podem evoluir formando abscessos únicos ou múltiplos.

A *ectasia do ducto mamário* (*mastite por plasmócitos*) é uma inflamação não bacteriana crônica da mama associada ao espessamento das secreções da mama nos ductos excretores principais. A dilatação ductal e a subsequente ruptura levam a alterações reativas no tecido circundante que podem se apresentar como massa periareolar mal definida com retração do mamilo, imitando as alterações causadas por alguns tipos de câncer. É uma condição incomum, geralmente encontrada em mulheres que já tiveram filhos, entre 40-60 anos de idade.

MORFOLOGIA

Normalmente, as alterações inflamatórias estão confinadas a uma área drenada por um ou mais dos ductos excretores principais do mamilo. No exame histológico, os ductos são preenchidos com restos granulares, por vezes contendo leucócitos e macrófagos carregados de lipídios. O epitélio de revestimento geralmente está destruído. **As características mais distintivas consistem em um infiltrado linfoplasmocítico proeminente e granulomas ocasionais no estroma periductal**.

A *necrose gordurosa* é uma lesão rara e inócua significativa apenas porque muitas vezes produz uma massa. A maioria das mulheres com essa condição relata algum traumatismo antecedente na mama.

MORFOLOGIA

Durante a fase inicial da necrose gordurosa traumática, a lesão é pequena, geralmente sensível, raramente maior do que 2 cm de diâmetro e nitidamente localizada. Ela consiste em um foco central de células de gordura necrosadas cercadas por neutrófilos e macrófagos carregados de lipídios, algumas vezes com células gigantes. Essa lesão mais tarde torna-se cercada por tecido fibroso e leucócitos mononucleares, e subsequentemente é substituída por tecido de cicatrização ou um cisto constituído por restos necróticos. Calcificações podem se desenvolver na cicatriz ou na parede do cisto.

TUMORES DA MAMA

Os tumores são as lesões mais importantes da mama feminina. Embora possam surgir a partir das estruturas do tecido conjuntivo ou estruturas epiteliais, é o último que dá origem às neoplasias comuns da mama.

Fibroadenoma

O fibroadenoma é de longe a neoplasia benigna mais comum da mama feminina. É um tumor bifásico composto de estroma fibroblástico e glândulas revestidas por epitélio; no entanto, apenas as células do estroma são clonais e verdadeiramente neoplásicas. Os fibroadenomas geralmente aparecem em mulheres jovens, com pico de incidência na terceira década de vida. Geralmente manifestam-se como massas móveis, isoladas e distintas. Pensa-se que um aumento absoluto ou relativo do estrogênio contribui para o seu desenvolvimento. Além disso, os fibroadenomas podem aumentar tardiamente no ciclo menstrual e durante a gravidez; após a menopausa, eles podem regredir e calcificar.

MORFOLOGIA

Os fibroadenomas formam massas distintas, de 1-10 cm de diâmetro e de consistência firme (Fig. 18-27). Uma seção de corte mostra cor branco-acastanhada uniforme, pontuada por manchas rosa-amareladas mais moles, que representam as áreas glandulares. O exame histológico mostra um estroma fibroblástico frouxo que contém espaços revestidos por epitélio, como ductos, de várias formas e tamanhos. Como no tecido mamário normal, esses espaços glandulares são revestidos por células luminais e mioepiteliais com membrana basal bem definida e intacta.

Tumor Filoide

Assim como os fibroadenomas, os tumores filoides são bifásicos, sendo compostos de células estromais neoplásicas e glândulas revestidas por epitélio. No entanto, o elemento estromal desses tumores é mais celular e abundante, muitas vezes formando projeções parecidas com folhas revestidas por epitélio (*phyllodes* vem do grego, "semelhante a uma folha"). Esses tumores são muito menos comuns do que os fibroadenomas e surgem de maneira original, e não de fibroadenomas preexistentes. No passado, eles tinham o nome *cistossarcoma filoide*, uma expressão infeliz porque esses tumores são geralmente benignos. Alterações ameaçadoras que sugerem malignidade incluem aumento da celularidade estromal, anaplasia, alta atividade mitótica, rápido aumento no tamanho e margens infiltrativas. Felizmente, a maioria dos tumores filoides permanece localizada e é curada por excisão; lesões malignas podem recorrer, mas também tendem a permanecer localizadas. Apenas 15% dos casos são totalmente malignos, sofrendo metástases para locais distantes.

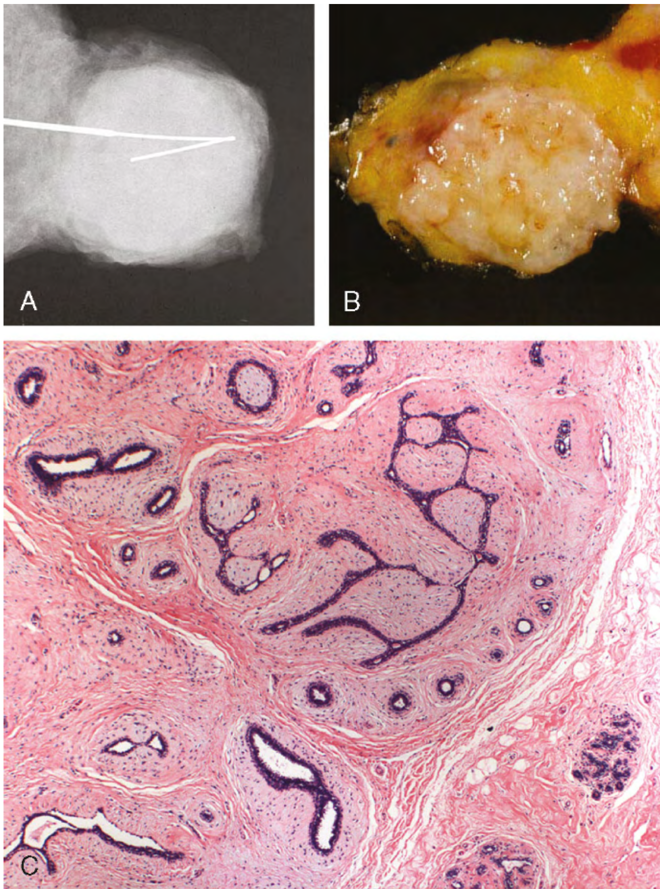


Figura 18-27 Fibroadenoma. **A**, A radiografia mostra uma massa bem circunscrita característica. **B**, Nessa amostra macroscópica, uma massa bem circunscrita, firme e elástica, está claramente demarcada a partir do tecido adiposo circundante. **C**, Nessa micrografia, a proliferação do estroma intralobular pode ser observada comprimindo as glândulas aprisionadas, criando uma borda que empurra e é claramente delineada a partir do tecido normal circundante.

Papiloma Intraductal

O papiloma intraductal é um crescimento papilar neoplásico benigno. É mais frequentemente observado em mulheres na pré-menopausa. Essas lesões normalmente são isoladas e encontradas dentro dos ductos ou seios lactíferos principais. A apresentação clínica pode incluir:

- Secreção mamilar serosa ou sanguinolenta
- Presença de um *pequeno tumor subareolar* com poucos milímetros de diâmetro
- *Retração do mamilo*, em casos raros

MORFOLOGIA

Os tumores geralmente são isolados e menores do que 1 cm de diâmetro, constituídos por crescimentos de ramificação delicados dentro de um ducto dilatado. No exame histológico, são compostos de papilas múltiplas, cada uma tendo um núcleo de tecido conjuntivo coberto por células epiteliais que são de camada dupla, com uma camada exterior luminal sobrejacente a uma camada mioepitelial. A presença de um epitélio de camada dupla ajuda a distinguir o papiloma intraductal do carcinoma papilar intraductal, que pode se apresentar com características clínicas semelhantes às do papiloma benigno.

Carcinoma

Em 2010, mais de 200.000 cânceres de mama invasivos foram diagnosticados em mulheres nos Estados Unidos, e cerca de 40.000 mulheres morreram dessa doença, fazendo com que essa praga perca apenas para o câncer de pulmão como causa de morte relacionada ao câncer em mulheres. O risco de desenvolver câncer de mama é de um em oito para mulheres nos Estados Unidos. Durante as últimas três décadas, a taxa de mortalidade entre os pacientes diagnosticados com câncer de mama caiu de 30% para 20%, principalmente como resultado da melhora na triagem e tratamento.

Epidemiologia e Fatores de Risco

Grande número de fatores de risco para câncer de mama foi identificado. A Tabela 18-5 os divide em grupos bem estabelecidos e menos bem estabelecidos e indica, quando possível, o risco relativo emitido por cada um. Alguns dos fatores de risco mais importantes são resumidos a seguir.

Idade. O risco aumenta progressivamente ao longo da vida, especialmente após a menopausa, atingindo um máximo em torno dos 80 anos de idade; 75% das mulheres com câncer de mama têm mais de 50 anos de idade, e apenas 5% têm menos de 40.

Variações Geográficas. Diferenças surpreendentes nas taxas de incidência e mortalidade do câncer de mama têm sido relatadas por vários países. O risco para o desenvolvimento dessa doença

Tabela 18-5 Fatores de Risco para o Câncer de Mama

Fator	Risco Relativo
Fatores bem Estabelecidos	
Geografia	Varia em áreas diferentes
Idade	Aumenta após os 30 anos
Histórico familiar	
Parente em primeiro grau com câncer de mama	1,2-3,0
Pré-menopausa	3,1
Pré-menopausa e bilateral	8,5-9,0
Pós-menopausa	1,5
Pós-menopausa e bilateral	4,0-5,4
Histórico menstrual	
Idade na menarca <12 anos	1,3
Idade na menopausa >55 anos	1,5-2,0
Gravidez	
Primeiro parto entre 25-29 anos	1,5
Primeiro parto após os 30 anos	1,9
Primeiro parto após os 35 anos	2,0-3,0
Nulípara	3,0
Doença da mama benigna	
Doença proliferativa sem atipia	1,6
Doença proliferativa com hiperplasia atípica	>2,0
Carcinoma lobular *in situ*	6,9-12,0
Outros Fatores Possíveis	
Estrogênio exógeno	
Contraceptivos orais	
Obesidade	
Dieta altamente gordurosa	
Consumo de álcool	
Fumo	

Dados de Bilimoria MM, Morrow M: The women at increased risk for breast cancer: evaluation and management strategies. CA Cancer J Clin 46:263, 1995.

é significativamente maior na América do Norte e no norte da Europa que na Ásia e África. Por exemplo, as taxas de incidência e de mortalidade são cinco vezes maiores nos Estados Unidos do que no Japão. Essas diferenças parecem ser ambientais e não de origem genética, porque os migrantes das áreas de baixa incidência para áreas de alta incidência tendem a adquirir as taxas de seus países adotivos, e vice-versa. Acredita-se que hábitos alimentares, padrões reprodutivos e de amamentação estejam envolvidos.

Raça/Etnia. A maior taxa de câncer de mama é em mulheres brancas não hispânicas. No entanto, mulheres hispânicas e afro-americanas tendem a desenvolver câncer em uma idade mais jovem e estão mais suscetíveis a desenvolver tumores agressivos que se apresentam em estágio avançado. Essas disparidades entre etnias são uma área de intenso estudo e, atualmente, acredita-se que ocorrem devido a uma combinação de diferenças genéticas e fatores sociais, como opções de vida e acesso aos cuidados de saúde.

Outros Fatores de Risco. A *exposição prolongada ao estrogênio exógeno* na pós-menopausa, como ocorre no tratamento de reposição hormonal, provou ser útil para a prevenção da osteoporose. No entanto, de acordo com estudos recentes, o uso de curto prazo relativo da terapia hormonal combinada de estrogênio e progestina está associado a um risco aumentado de câncer de mama, diagnóstico em estágio mais avançado de câncer de mama e maior incidência de mamografias anormais. Pelo fato de o relatório de 2002 da Woman's Health Initiative ter sugerido maior dano que benefício na combinação de estrogênio e progestina, ocorreu uma queda acentuada no uso de estrogênio e progesterona, juntamente com uma reavaliação séria da terapia hormonal na perimenopausa.

Os *contraceptivos orais* não mostraram afetar o risco de câncer de mama, mesmo em mulheres que tomaram a pílula por muito tempo ou em mulheres com história familiar de câncer de mama.

A *radiação ionizante* do tórax aumenta o risco de câncer de mama. A magnitude do risco depende da dose da radiação, do tempo desde a exposição e da idade. Somente as mulheres nas quais a irradiação ocorreu antes dos 30 anos, durante o desenvolvimento da mama, parecem ser afetadas. Por exemplo, o câncer de mama desenvolve-se em 20-30% das mulheres que se submeteram à irradiação para linfoma de Hodgkin na adolescência e na faixa dos 20 anos, mas o risco para mulheres tratadas mais tarde na vida não é elevado. É importante salientar que as baixas doses de radiação associadas à triagem mamográfica não têm efeito significativo sobre a incidência de câncer de mama.

Muitos outros fatores de risco bem menos estabelecidos, como obesidade, consumo de álcool e dieta rica em gordura, têm sido envolvidos no desenvolvimento do câncer de mama por análise de estudos da população. O risco associado à obesidade é provavelmente devido à exposição da mama ao estrogênio produzido pelo tecido adiposo.

PATOGENIA

As causas do câncer de mama permanecem incompletamente compreendidas. No entanto, três conjuntos de influências parecem ser importantes: (1) alterações genéticas, (2) influências hormonais e (3) variáveis ambientais.

Alterações Genéticas. Tal como acontece com todos os cânceres, as mutações que afetam proto-oncogenes e genes supressores tumorais no epitélio da mama são subjacentes à oncogênese. Entre as mais bem caracterizadas está a **superexpressão do proto-oncogene *HER2/NEU***, que sofre amplificação em até 30% dos cânceres da mama invasivos. Esse gene é um membro da família do receptor do fator de crescimento da epiderme, e sua superexpressão está associada a um prognóstico sombrio. **A amplificação dos genes RAS e MYC também tem sido relatada em alguns cânceres da mama humanos**. As mutações dos bem conhecidos genes supressores de tumor *RB* e *TP53* também podem estar presentes. Grande número de genes, incluindo o gene do receptor de estrogênio, pode ser inativado por hipermetilação do promotor. Sem dúvida, o processo de transformação envolve múltiplas alterações genéticas adquiridas, que podem ocorrer em várias combinações, dando assim origem a diferentes subtipos de câncer de mama. **O perfil da expressão gênica pode separar o câncer de mama em quatro subtipos moleculares**: (1) luminal A (positivo para receptor de estrogênio, negativo para *HER2/NEU*); (2) luminal B (positivo para receptor de estrogênio, superexpressão de *HER2/NEU*); (3) positivo para *HER2/NEU* (superexpressão de *HER2/NEU*, negativo para receptor de estrogênio); e (4) semelhante ao basal (negativo para receptor de estrogênio e negativo para *HER2/NEU*). Esses subtipos estão associados a diferentes resultados e, em alguns casos, terapias diferentes.

Aproximadamente 10% dos cânceres de mama estão relacionados a mutações hereditárias específicas. As mulheres que carregam um gene de suscetibilidade ao câncer de mama são mais propensas a ter câncer bilateral, a ter outras formas familiares de câncer (p. ex., câncer de ovário), a ter história familiar positivo (isto é, múltiplos parentes de primeiro grau afetados antes da menopausa), a desenvolver câncer de mama antes da menopausa e a pertencer a determinados grupos étnicos (p. ex., as pessoas de ascendência judaica asquenazi). **Cerca de 33% das mulheres com câncer de mama hereditário apresentam mutações no *BRCA1* (no lócus cromossômico 17q21.3) ou *BRCA2* (localizado na banda cromossômica 13q12-13)**. Esses genes codificam proteínas grandes e complexas que não apresentam homologia próxima umas às outras ou a outras proteínas. Embora a base molecular para a sua forte associação ao risco de câncer de mama ainda esteja sendo elucidada, acredita-se que tanto o BRCA1 quanto o BRCA2 funcionem em uma via comum de reparo do DNA (Capítulo 5).

Geneticamente, *BRCA1* e *BRCA2* são genes supressores tumorais clássicos, pois o câncer surge apenas quando ambos os alelos são inativados ou defeituosos — no primeiro, lesão genética causada por uma mutação germinativa; no segundo, por uma mutação somática subsequente. Os testes genéticos estão disponíveis, mas sua utilidade é complicada pela existência de centenas de alelos mutantes diferentes, sendo que apenas alguns deles conferem suscetibilidade ao câncer. O grau de penetração, idade no início do câncer e suscetibilidade a outros tipos de câncer diferem entre as mutações específicas. A maioria das portadoras, no entanto, desenvolve câncer de mama na idade de 70 anos, em comparação com apenas 7% das mulheres que não carregam uma mutação. O papel desses genes no câncer de mama não hereditário esporádico é menos claro, pois as mutações que afetam *BRCA1* e *BRCA2* são infrequentes em tumores esporádicos. Doenças genéticas menos comuns associadas ao câncer de mama são a síndrome de Li-Fraumeni (causada por mutações em *TP53*) (Capítulo 5), a síndrome de Cowden (causada por mutações germinais no *PTEN* — mencionado anteriormente no carcinoma endometrial) (Capítulo 14) e as dos portadores do gene ataxia-telangiectasia (Capítulo 5).

Influências Hormonais. O excesso de estrogênio endógeno ou, mais precisamente, o desequilíbrio hormonal, tem claramente um papel significativo. Muitos dos fatores de risco mencionados (longa duração de vida reprodutiva, nuliparidade e idade avançada no nascimento do primeiro filho) envolvem aumento da exposição ao estrogênio sem oposição da progesterona (Tabela 18-5). Tumores ovarianos funcionais que elaboram estrogênios estão associados ao câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas. Os estrogênios estimulam a produção de fatores de crescimento, como fator α de crescimento transformador, o fator de crescimento derivado de plaquetas, o fator de crescimento de fibroblastos e outros, que podem promover o desenvolvimento do tumor através de mecanismos parácrinos e autócrinos.

Variáveis Ambientais. As influências ambientais são sugeridas pela incidência variável de câncer de mama em grupos geneticamente homogêneos e as diferenças geográficas na prevalência, como discutido anteriormente.

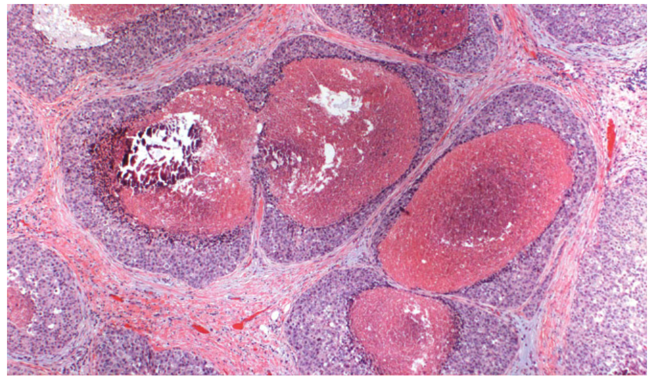


Figura 18-28 Carcinoma ductal comedo *in situ* (CDIS). Vários ductos adjacentes estão preenchidos por tumor associado a grandes zonas centrais de necrose e restos calcificados. Esse tipo de CDIS mais frequentemente é detectado como calcificações radiológicas.

MORFOLOGIA

A localização mais comum do tumor dentro da mama é no quadrante superior externo (50%), seguido pela porção central (20%). Cerca de 4% das mulheres com câncer de mama têm tumores primários bilaterais ou lesões sequenciais na mesma mama.

Os cânceres de mama são classificados conforme sua penetração ou não na membrana basal limitante: aqueles que permanecem dentro desse limite são chamados carcinomas *in situ* e aqueles que se espalharam para além dele são designados carcinoma invasivo ou infiltrativo. Nessa classificação, as principais formas de carcinoma da mama são como se segue:

A. Não invasivo
   1. Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)
   2. Carcinoma lobular *in situ* (CLIS)

B. Invasivo (infiltrante)
   1. Carcinoma ductal invasivo ("não especificado em outros aspectos"), o subtipo mais comum de carcinoma invasivo
   2. Carcinoma lobular invasivo
   3. Carcinoma medular
   4. Carcinoma coloide (carcinoma mucinoso)
   5. Carcinoma tubular
   6. Outros tipos

Carcinoma (in Situ) Não Invasivo

Existem dois tipos de carcinoma de mama não invasivo: CDIS e CLIS. Estudos morfológicos mostram que ambos os tipos surgem normalmente a partir de células na unidade lobular do ducto terminal. O CDIS tende a preencher e distorcer os espaços semelhantes a ductos. Por outro lado, o CLIS geralmente se expande, mas não altera os ácinos dos lóbulos. Ambos são restritos por uma membrana basal e não invadem o estroma ou os canais linfovasculares.

O **CDIS** tem grande variedade de aparências histológicas. Padrões arquitetônicos muitas vezes são misturados e incluem tipos sólido, comedo, cribriforme, papilar, micropapilar e "agregado". Pode haver presença de necrose em qualquer um desses tipos. A aparência nuclear tende a ser uniforme em determinado caso e varia de branda e monótona (grau nuclear baixo) até pleomórfica (grau nuclear alto). O subtipo **comedo** é distintivo e caracterizado por células com núcleos de alto grau com necrose central extensa (Fig. 18-28). O nome deriva do tecido necrótico do tipo creme dental que extrusa dos ductos seccionados com aplicação de pressão suave. **As calcificações frequentemente estão associadas ao CDIS**, originando-se como detritos necróticos calcificados ou material de secreção calcificado. A proporção dos cânceres da mama que são diagnosticados no estágio CDIS é de apenas 5% em populações não examinadas, mas de até 40% nas populações que passaram por triagem, em grande parte devido à capacidade da mamografia de detectar calcificações. O CDIS só raramente se manifesta como massa palpável ou radiologicamente detectável. O prognóstico para CDIS é excelente, com mais de 97% de sobrevida de longo prazo após mastectomia simples. Em algumas mulheres, metástase distante se desenvolve sem recidiva local; esses pacientes geralmente têm CDIS extenso de alto grau nuclear, provavelmente com pequenas áreas de invasão não detectadas. Pelo menos 33% das mulheres com pequenas áreas de CDIS não tratados de baixo grau nuclear acabarão por desenvolver carcinoma invasivo. Quando o câncer invasivo chega a se desenvolver, geralmente é na mesma mama e quadrante que o CDIS anterior. Estratégias atuais de tratamento tentam erradicar o CDIS com cirurgia e irradiação. O tratamento com agentes antiestrogênicos, como tamoxifeno e aromatase, também podem diminuir o risco de recorrência.

A **doença de Paget do mamilo** é causada pela extensão do CDIS até os ductos lactíferos e para dentro da pele contígua do mamilo, produzindo um exsudado crostoso unilateral sobre o mamilo e a pele areolar. Em quase todos os casos, um carcinoma subjacente está presente, e em aproximadamente 50% das vezes esse carcinoma é invasivo. O prognóstico é baseado no carcinoma subjacente e não é afetado pela presença da doença de Paget.

O CLIS tem aparência uniforme. As células são monomórficas, com núcleos suaves e esféricos, e ocorrem em aglomerados fracamente coesivos dentro dos lóbulos (Fig. 18-29). Vacúolos de mucina intracelular (às vezes formando células em anel de sinete) são comuns. O CLIS é quase sempre um achado incidental porque, ao contrário do CDIS, apenas raramente está associado a calcificações. Portanto, a incidência de CLIS manteve-se inalterada em populações avaliadas via mamografia. Aproximadamente 33% das mulheres com CLIS acabarão por desenvolver carcinoma invasivo. Ao contrário

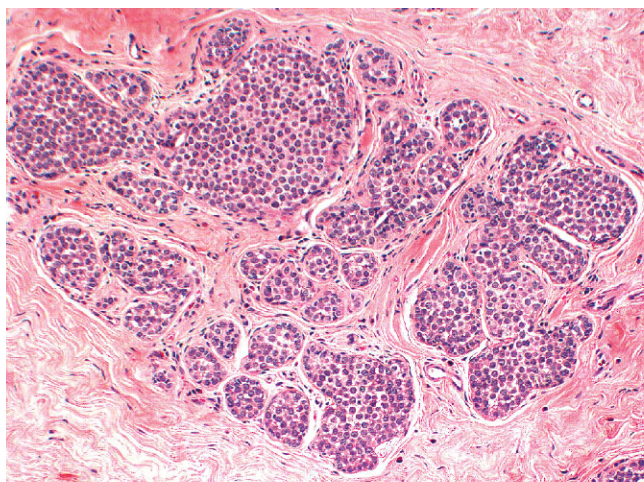


Figura 18-29 Carcinoma lobular *in situ*. Uma população monomórfica de células pequenas, redondas e pouco coesivas preenche e expande os ácinos de um lóbulo. A arquitetura subjacente lobular está íntegra.

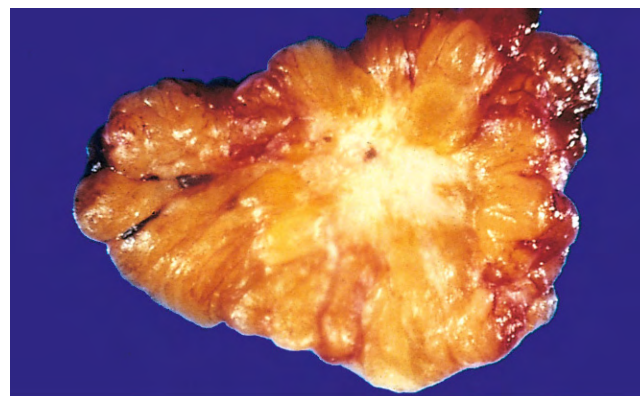


Figura 18-30 Carcinoma ductal invasivo é evidente nessa amostra de biópsia mamária. As lesões fibróticas rígidas infiltram o tecido circundante, causando retração.

do CDIS, **carcinomas invasivos subsequentes podem surgir em qualquer mama**. A maioria desses cânceres é de carcinomas lobulares invasivos; no entanto, carcinomas ductais invasivos também surgem de CLIS. Assim, **o CLIS é tanto um marcador do aumento de risco do carcinoma em ambas as mamas quanto um precursor direto de alguns cânceres.** O tratamento atual envolve a quimioprevenção com tamoxifeno junto com avaliação de acompanhamento clínico e radiológico ou, menos comumente, a mastectomia profilática bilateral.

Carcinoma (Infiltrante) Invasivo

Os padrões histológicos distintos dos subtipos de carcinoma invasivo são descritos em primeiro lugar, seguidos pelas características totais comuns a todos.

Carcinoma ductal invasivo é uma expressão usada para todos os carcinomas que não podem ser subclassificados em um dos tipos especializados descritos adiante. A maioria dos cânceres (70-80%) pertence a esse grupo. Esse tipo de câncer normalmente está associado ao CDIS e, raramente, ao CLIS. Muitos carcinomas ductais produzem uma resposta desmoplásica que substitui a gordura da mama normal (resultando em densidade mamográfica) e forma uma massa dura e palpável (Fig. 18-30). O aspecto microscópico é bastante heterogêneo, variando de tumores com formação de túbulos bem desenvolvida e núcleos de baixo grau a tumores constituídos por lâminas de células anaplásicas (Fig. 18-31). As margens do tumor são geralmente irregulares. A invasão dos espaços linfovasculares pode ser observada. Cerca de 66% expressam receptores de estrogênio ou progesterona, e cerca de 33% superexpressam HER2/NEU.

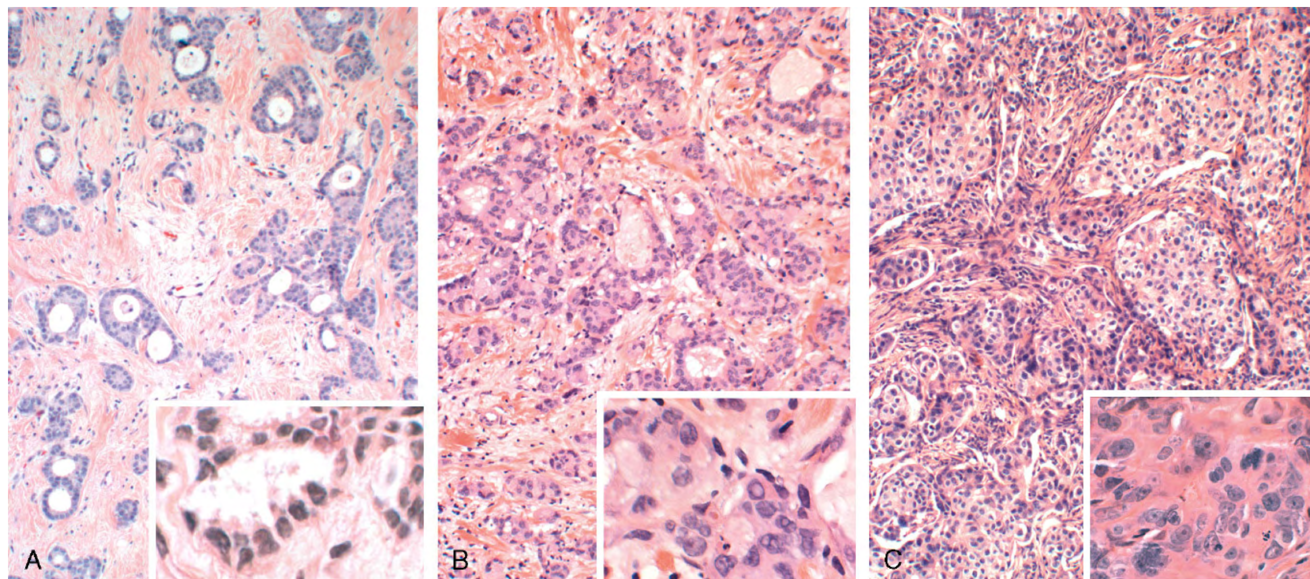


Figura 18-31 Carcinomas de mama invasivos de nenhum tipo especial (inserções mostram cada tumor com maior ampliação). **A**, Carcinoma bem diferenciado consiste em glândulas tubulares ou cribriformes contendo células com núcleos monomórficos e pequenos dentro de uma resposta desmoplásica. **B**, Carcinoma moderadamente diferenciado demonstra menor formação de túbulos e mais ninhos sólidos de células com núcleos pleomórficos. **C**, Carcinoma pouco diferenciados infiltram como lâminas irregulares de células pleomórficas contendo inúmeras figuras de mitose e áreas de necrose do tumor.

O **carcinoma lobular invasivo** é constituído por células morfologicamente idênticas às células do CLIS. Sessenta e seis por cento dos casos estão associados ao CLIS adjacente. As células invadem individualmente o estroma e, muitas vezes, são alinhadas em cordões ou correntes de "células isoladas". Esse padrão de crescimento correlaciona-se com a presença de mutações que anularão a função da E-caderina, uma proteína de superfície que contribui para a coesão das células normais epiteliais da mama. Embora a maior parte se manifeste como massas palpáveis ou como densidades mamográficas, um subgrupo significativo pode apresentar um padrão difusamente invasivo sem resposta desmoplásica e pode ser clinicamente oculto. Carcinomas lobulares têm um padrão único de metástase entre os cânceres de mama; mais frequentemente, eles se espalham para o líquido cerebrospinal, superfícies serosas, trato gastrointestinal, ovário, útero e medula óssea. Os carcinomas lobulares também são mais frequentemente multicêntricos e bilaterais (10-20% dos casos). Quase todos esses carcinomas expressam receptores hormonais, enquanto a superexpressão HER2/NEU é rara. Esses tumores compreendem menos de 20% de todos os carcinomas mamários.

O **carcinoma inflamatório** é definido pela apresentação clínica de mama ampliada, entumescida e eritematosa, geralmente sem massa palpável. O carcinoma subjacente geralmente é pouco diferenciado e difusamente infiltrativo. Caracteristicamente, o carcinoma envolve espaços linfáticos dérmicos. O bloqueio resultante desses canais leva a edema, resultando na característica aparência clínica "inflamada"; a inflamação verdadeira é mínima a ausente. Muitos desses tumores sofrem metástases para locais distantes; a sobrevida total de cinco anos é inferior a 50% e compreensivelmente ainda mais baixa nas pacientes com a doença metastática no momento do diagnóstico.

O **carcinoma medular** é um subtipo raro de carcinoma, representando menos de 1% dos cânceres de mama. Esses cânceres são constituídos por lâminas de grandes células anaplásicas com limites bem circunscritos e "comprimidos" (Fig. 18-32, A). Clinicamente, podem ser confundidos com fibroadenomas. Há sempre um infiltrado linfoplasmocítico pronunciado. O CDIS geralmente está ausente ou é mínimo. Carcinomas medulares ocorrem com maior frequência em mulheres com mutações no *BRCA1*, embora a maioria das mulheres com carcinoma medular não seja portadora. Esses carcinomas uniformemente não possuem receptores de estrogênio e progesterona, e não superexpressam HER2/NEU (uma combinação que muitas vezes é referida como **triplo negativo**).

O **carcinoma coloide (mucinoso)** também é um subtipo raro. As células tumorais produzem quantidade abundante de mucina extracelular, que disseca para dentro do estroma circundante (Fig. 18-32, B). Como os carcinomas medulares, eles muitas vezes se apresentam como massas bem circunscritas e podem ser confundidos com fibroadenomas. Na avaliação macroscópica, os tumores geralmente são moles e gelatinosos. A maioria expressa receptores hormonais, mas não superexpressa HER2/NEU.

Os **carcinomas tubulares** raramente se apresentam como massas palpáveis, mas respondem por 10% dos carcinomas invasivos menores que 1 cm encontrados com exame mamográfico. Geralmente são detectados como densidades mamográficas irregulares. No exame microscópico, os carcinomas são constituídos por túbulos bem formados com núcleos de grau baixo. Metástases linfonodais são raras, e o prognóstico é excelente. Praticamente todos os carcinomas tubulares expressam receptores hormonais e não apresentam superexpressão de HER2/NEU.

Características Comuns dos Cânceres Invasivos

Em todas as formas de câncer de mama, a progressão da doença leva a achados físicos semelhantes. Os cânceres invasivos tendem a se tornar aderentes e fixos nos músculos peitorais ou fáscia profunda da parede do tórax e da pele sobrejacente, com consequente retração ou depressões na pele ou no mamilo. Estas últimas são um sinal importante porque podem ser a primeira indicação de malignidade. Os envolvimentos das vias linfáticas podem resultar em linfedema localizado. Nesses casos, a pele fica espessa em torno de folículos pilosos exagerados, dando a aparência conhecida como casca de laranja.

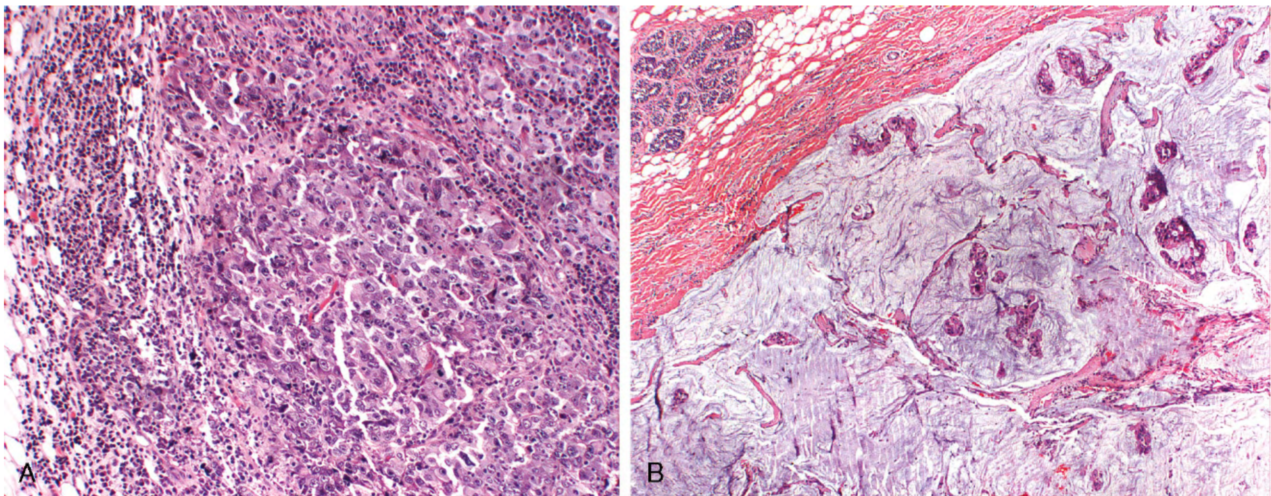


Figura 18-32 Tipos especiais de carcinoma de mama. **A**, Carcinoma medular. As células tumorais altamente pleomórficas crescem em massas coesivas e são associadas a um infiltrado proeminente reativo de linfócitos e células plasmáticas. **B**, Carcinoma mucinoso (coloide). As células tumorais estão presentes em pequenos grupos dentro de grande quantidade de mucina. Nota-se a característica margem bem circunscrita, que imita a aparência de massas benignas.

Curso Clínico

O câncer de mama muitas vezes é descoberto pelo paciente ou seu médico como massa enganosamente distinta, solitária, indolor e móvel. No momento da detecção clínica, o carcinoma tipicamente tem 2-3 cm de tamanho, e o envolvimento dos linfonodos linfáticos regionais (mais frequentemente axilares) já está presente em cerca de 50% das pacientes. Com exame mamográfico, os carcinomas frequentemente são detectados antes mesmo de se tornarem palpáveis. A média do carcinoma invasivo encontrado por exame mamográfico é de cerca de 1 cm de tamanho, e apenas 15% deles produziram metástases nodais. Além disso, muitas vezes o CDIS é detectado antes do desenvolvimento de carcinoma invasivo durante o exame. À medida que a mulher envelhece, o tecido fibroso da mama é substituído por gordura, e o exame torna-se mais sensível, como resultado do aumento da radioluscência da mama e do aumento da incidência de malignidade. A polêmica atual sobre o melhor momento para se começar o exame mamográfico surge dos esforços para equilibrar os benefícios da detecção precoce do câncer em algumas mulheres com riscos de exposição à radiação e a morbidade e despesa associada aos achados clínicos de lesões benignas da mama (falsos positivos). A ressonância magnética está sendo estudada como um adjuvante do exame mamográfico em pacientes jovens de alto risco, com mamas densas, que são difíceis de examinar através da mamografia.

A propagação do câncer de mama ocorre através dos canais linfáticos e hematogênicos. As lesões de localização central e do quadrante exterior tipicamente se espalham primeiro para os linfonodos axilares. Aquelas nos quadrantes mediais internos muitas vezes vão primeiramente para os linfonodos ao longo das artérias mamárias internas. A disseminação mais distante eventualmente se segue e pode envolver praticamente qualquer órgão ou tecido do corpo. Os locais preferidos são pulmões, esqueleto, fígado, glândulas suprarrenais e (menos frequentemente) o cérebro, mas nenhum local está isento. *As metástases podem chegar à atenção clínica muitos anos após o controle terapêutico aparente da lesão primária, às vezes até 15 anos mais tarde*. Não obstante, a cada ano que passa sem recidiva da doença aumenta a probabilidade de cura.

O prognóstico dos cânceres de mama é influenciado pelas seguintes variáveis, sendo que as três primeiras são componentes da classificação de estadiamento do tumor-nódulo-metástase (TNM):

- *Invasão e tamanho tumoral*. Carcinomas *in situ* apresentam excelente prognóstico (taxa de sobrevida de cinco anos superior a 90%), assim como os carcinomas invasivos menores que 2 cm (taxa de sobrevida de cinco anos de 87%).
- *Grau de envolvimento dos linfonodos linfáticos*. Sem o envolvimento do linfonodo axilar, a taxa de sobrevida de cinco anos é de cerca de 80%. A sobrevida está inversamente relacionada com o número de linfonodos envolvidos e é inferior a 50% com 16 ou mais nódulos envolvidos. A biópsia de linfonodo sentinela é atualmente o esteio para o estadiamento da axila. Esse procedimento identifica o(s) linfonodo(s) primário(s) que drena(m) o parênquima da mama, usando corante ou um marcador radioativo (às vezes, ambos). Uma vez identificados, os linfonodos sentinela são removidos e examinados microscopicamente. Um linfonodo sentinela livre de carcinoma ("linfonodo negativo") é altamente preditivo de ausência de carcinoma metastático nos linfonodos restantes. Um "linfonodo positivo", por outro lado, é indicação para dissecção axilar completa, que é usada para estadiar a doença do paciente.
- *Metástases distantes*. Os pacientes que desenvolvem disseminação hematogênica raramente são curáveis, embora a quimioterapia possa prolongar a sobrevida (a taxa de sobrevida de cinco anos é de aproximadamente 15%).
- *Grau histológico*. O sistema de classificação mais comum de câncer de mama avalia a formação de túbulos, grau nuclear e índice mitótico. Carcinomas bem diferenciados estão associados a prognóstico significativamente melhor do que os carcinomas pouco diferenciados. Carcinomas moderadamente diferenciados inicialmente têm bom prognóstico, mas a sobrevida de 20 anos aproxima-se da sobrevida dos carcinomas pouco diferenciados.
- *Tipo histológico do carcinoma*. Todos os tipos especializados de carcinoma da mama (tubular, medular e mucinoso) estão associados a prognóstico um pouco melhor do que os carcinomas de nenhum tipo especial (*carcinomas ductais*). A grande exceção é o carcinoma inflamatório, que tem prognóstico sombrio.
- *Presença ou ausência de receptores de estrogênio ou de progesterona*. A presença de receptores hormonais confere prognóstico ligeiramente melhor. No entanto, a razão prática para a determinação da sua presença é prever a resposta à terapia. A maior taxa de resposta (aproximadamente 80%) para terapia antiestrogênica (ooforectomia ou tamoxifeno) é observada em mulheres cujas células tumorais expressam receptores de estrogênio e progesterona. Menores taxas de resposta (25-45%) são observadas se apenas o receptor de estrogênio está presente. Se ambos estão ausentes, muito poucas pacientes (menos de 10%) respondem.
- *Superexpressão de HER2/NEU*. A superexpressão dessa proteína ligada à membrana é quase sempre causada por amplificação do gene e pode ser determinada por imuno-histoquímica (que avalia os níveis da proteína) ou por hibridação *in situ* fluorescente (que avalia o número de cópias do gene). A superexpressão está associada a pior prognóstico. No entanto, a importância clínica de avaliar HER2/NEU reside na previsão da resposta ao trastuzumabe (Herceptin®), um anticorpo monoclonal que se liga à função de HER2/NEU e a inibe. Essa continua a ser um dos exemplos mais bem caracterizados de terapia eficaz dirigida contra uma lesão molecular específica de tumor.

A razão para alguns tipos de câncer reaparecerem depois do tratamento pós-operatório e outros não permanece um mistério. Como mencionado anteriormente, o perfil da expressão gênica dos cânceres de mama em *microarrays* (*chips* de genes) (Capítulo 5) definiu várias classes moleculares do câncer de mama e também foi usado para desenvolver testes comerciais que podem prever a resposta do tumor de uma paciente individual para a quimioterapia. Atualmente não há dados suficientes sobre o valor prognóstico desses testes.

RESUMO

Carcinoma da Mama

- O risco de uma mulher americana desenvolver câncer de mama é de uma em oito.
- A maioria (75%) dos cânceres de mama é diagnosticada após os 50 anos de idade.
- O risco de desenvolver câncer de mama está relacionado com a exposição a estrogênios, fatores genéticos, longa duração entre menarca e menopausa, lesões proliferativas atípicas e história familiar de câncer de mama em parente de primeiro grau, especialmente se a doença era multifocal ou em mulher na pré-menopausa.

- Cerca de 10% de todos os cânceres de mama são causados por mutações hereditárias; genes *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por 33% dos casos associados a mutações de um único gene.
- O carcinoma ductal *in situ* (CDIS) é um precursor do carcinoma ductal invasivo e tipicamente é encontrado no exame mamográfico como calcificações. Quando o carcinoma se desenvolve em uma mulher com diagnóstico prévio de CDIS, geralmente é um carcinoma ductal invasivo na mesma mama.
- O carcinoma lobular *in situ* (CLIS) frequentemente é um achado incidental e, geralmente, não está associado a calcificações. Quando o carcinoma se desenvolve em uma mulher com diagnóstico prévio de CLIS, pode ocorrer na mama acometida ou não e geralmente é o carcinoma lobular invasivo, mas pode ser o carcinoma ductal invasivo.
- A história natural do carcinoma da mama é longa, com metástases por vezes aparecendo décadas após o diagnóstico inicial.
- O prognóstico é mais dependente do tamanho do tumor, comprometimento dos linfonodos, metástases a distância na apresentação, grau do tumor e tipo histológico.
- O estado e a expressão dos receptores de estrogênio e progesterona para HER2/NEU são usados principalmente para determinar a resposta ao tratamento. Os tumores que expressam receptor de estrogênio são mais propensos a responder ao tamoxifeno. Os tumores de superexpressão de HER2/NEU muitas vezes são tratados com trastuzumabe.

LESÕES DA MAMA MASCULINA

A mama rudimentar masculina é relativamente livre de envolvimento patológico. Apenas dois distúrbios ocorrem com frequência suficiente para serem considerados aqui: ginecomastia e carcinoma.

Ginecomastia

Tal como nas mulheres, as mamas masculinas estão sujeitas a influências hormonais, mas são consideravelmente menos sensíveis nesse aspecto que as mamas femininas. No entanto, o aumento da mama masculina, ou ginecomastia, pode ocorrer em resposta ao excesso de estrogênio absoluto ou relativo. A causa mais importante de hiperestrinismo no homem é a cirrose hepática e a consequente incapacidade do fígado em metabolizar estrogênios. Outras causas incluem síndrome de Klinefelter, esteroides anabolizantes e alguns agentes farmacológicos. A ginecomastia fisiológica ocorre frequentemente na puberdade e na idade avançada extrema.

As características morfológicas da ginecomastia incluem aumento do tecido conjuntivo e hiperplasia epitelial dos ductos; a formação lobular é rara. Clinicamente, desenvolve-se inchaço subareolar semelhante a um botão, geralmente em ambas as mamas, mas, ocasionalmente, em apenas uma.

Carcinoma

O câncer de mama é raro em homens, com incidência inferior a 1% em comparação à relatada para as mulheres. Geralmente é diagnosticado em idade avançada. Devido à quantidade escassa de tecido mamário nos homens, o tumor rapidamente infiltra a pele sobrejacente e a parede torácica subjacente. Tanto morfológica quanto biologicamente, esses tumores são semelhantes aos carcinomas invasivos observados em mulheres. Infelizmente, quase metade já se disseminou para os linfonodos regionais ou locais mais distantes no momento em que são descobertos.

BIBLIOGRAFIA

Amant F: Endometrial cancer. Lancet 366:491, 2005. *[A comprehensive review of the subject.]*

Bulun SE: Mechanism of disease: endometriosis. New Engl J Med 360:268, 2009. *[Excellent review of the molecular basis of endometriosis.]*

Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al: Ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med 350:1430, 2004. *[An excellent clinical-pathologic and molecular genetics discussion.]*

Cannistra S: Cancer of ovary. N Engl J Med 351:2519, 2004. *[A comprehensive review.]*

Christos S: Gene-expression signatures in breast cancer. N Engl J Med 360:790, 2009. *[A review of the molecular classification of breast cancer and its significance.]*

DiCristofano A, Ellenson LH: Endometrial carcinoma. Annu Rev Pathol 2:57, 2007. *[A comprehensive discussion of pathogenesis.]*

Ehrmann DA: Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 352:1223, 2004. *[A detailed review.]*

Fox H, Wells M: Recent advances in the pathology of the vulva. Histopathology 42:209, 2003. *[A short update on vulvar pathology.]*

Herrington CS: Recent advances in molecular gynaecological pathology. Histopathology 55:243, 2009. *[A review of molecular genetics of cervical, ovarian, and endometrial neoplasia.]*

Kathleen RC: Ovarian cancer. Annu Rev Pathol Mech Dis 4:287, 2009. *[A good review on the subject with discussion of molecular genetics.]*

Moody CA: Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. Nat Rev Cancer 10:550, 2010. *[A review of current opinion on cervical carcinogenesis.]*

Santen RJ, Mansel R: Benign breast disorders. N Engl J Med 353:275, 2005. *[A good review of benign breast lesions and risk of cancer.]*

Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS: Gestational trophoblastic disease. Lancet 376:717, 2010. *[A review of gestation trophoblastic including discussion regarding management.]*

Wilkinson N, Rollason TP: Recent advances in the pathology of smooth muscle tumours of the uterus. Histopathology 39:331, 2001. *[A good introduction to smooth muscle tumors.]*

Wingo SN, Gallardo TD, Akbay EA, et al: Somatic LKB1 mutations promote cervical cancer progression. PLos One 4:e5137, 2009. *[A paper describing the role of LKB1 gene in cancer of the cervix.]*

Wooster R, Weber BL: Breast and ovarian cancer. N Engl J Med 348:2339, 2003. *[Discussion of genetics of breast and ovarian cancer.]*

Yager JD, Davidson NE: Estrogen carcinogenesis in breast cancer. N Engl J Med 354:273, 2006. *[Role of estrogens including those used in hormonal replacement therapy in breast cancer.]*

CAPÍTULO

19 Sistema Endócrino

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O sistema endócrino é um grupo de órgãos altamente integrados e amplamente distribuídos que orquestram um estado de equilíbrio metabólico, ou homeostase, entre os diversos tecidos corporais. A sinalização através de moléculas secretadas para o meio extracelular pode ser classificada em um de três tipos — autócrina, parácrina ou endócrina —, de acordo com a distância sobre a qual o sinal atua (Capítulo 2). Na sinalização *endócrina*, as moléculas secretadas, que frequentemente são denominadas *hormônios*, agem sobre células-alvo distantes dos seus locais de síntese. Um hormônio endócrino é tipicamente transportado pelo sangue do seu local de síntese até o seu alvo. O aumento da atividade no tecido-alvo frequentemente infrarregula a atividade da glândula que secreta o hormônio estimulante, em um processo conhecido como *inibição por retroalimentação* (*feedback*).

Os hormônios podem ser classificados em várias categorias amplas, com base na natureza dos seus receptores:

- *Hormônios que deflagram sinais bioquímicos através da interação com receptores da superfície celular*. Essa ampla categoria de substâncias é composta por dois grupos: (1) hormônios peptídeos, como, por exemplo, o hormônio do crescimento e a insulina; e (2) pequenas moléculas como, por exemplo, a epinefrina. A ligação desses hormônios aos receptores da superfície celular leva a um aumento de moléculas intracelulares denominadas segundos mensageiros, como o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP); à produção de mediadores a partir dos fosfolipídeos de membrana (p. ex., inositol 1,4,5-trifosfato); e ao deslocamento dos níveis intracelulares de cálcio ionizado. Os níveis elevados de um ou mais desses compostos podem alterar a proliferação, diferenciação, sobrevivência e atividade funcional das células, principalmente através da regulação da expressão de genes específicos.
- *Hormônios que se difundem através da membrana celular e interagem com os receptores intracelulares*. Muitos hormônios lipossolúveis passam através da membrana celular por difusão para interagirem com receptores no citoplasma ou no núcleo. Os complexos hormônio-receptor resultantes se

ligam especificamente a elementos promotores e intensificadores no DNA, afetando, assim, a expressão de genes-alvo específicos. Os hormônios desse tipo incluem os *esteroides* (p. ex., estrogênio, progesterona, glicocorticoides), os *retinoides* (vitamina A) e a *tiroxina*.

Vários processos podem perturbar a atividade normal do sistema endócrino, incluindo o comprometimento da síntese ou da liberação de hormônios, interações anormais entre hormônios e os seus tecidos-alvo e respostas anormais dos órgãos-alvo aos seus hormônios. As doenças endócrinas podem ser amplamente classificadas como (1) doenças de *subprodução ou superprodução* de hormônios, com consequências bioquímicas e clínicas associadas, ou (2) doenças associadas ao desenvolvimento de *lesões em massa*, que podem ser não funcionantes ou estar associadas à produção excessiva ou à subprodução de hormônios.

Com exceção das lesões em massa, o estudo das doenças endócrinas depende muito das dosagens bioquímicas dos níveis dos hormônios, dos seus reguladores e de outros metabólitos.

HIPÓFISE

A glândula hipófise é uma estrutura pequena, em forma de feijão, que se localiza na base do cérebro, dentro dos limites da sela túrcica. Ela está intimamente relacionada ao hipotálamo, com o qual está conectada através de uma *haste*, composta pelos axônios que se estendem do hipotálamo, e por um rico plexo venoso constituindo a circulação porta. Juntamente com o hipotálamo, a hipófise possui papel central na regulação da maior parte das demais glândulas endócrinas. A hipófise é composta por dois componentes morfológica e funcionalmente distintos: o lobo anterior (adeno-hipófise) e o lobo posterior (neuro-hipófise). As doenças da hipófise, consequentemente, podem ser divididas naquelas que afetam primariamente o lobo anterior e naquelas que afetam primariamente o lobo posterior.

A *hipófise anterior*, ou *adeno-hipófise*, é composta por células epiteliais derivadas embriologicamente da cavidade oral em desenvolvimento. Nos cortes histológicos de rotina, um arranjo colorido de células contendo citoplasma basofílico, citoplasma eosinofílico ou citoplasma mal corado (*cromofóbico*) está presente (Fig. 19-1). Estudos detalhados utilizando técnicas de microscopia eletrônica e imunocitoquímica demonstraram que as propriedades de coloração dessas células estão relacionadas à presença de diversos hormônios polipeptídicos tróficos no interior dos seus citoplasmas. A liberação dos hormônios tróficos está, por sua vez, sob o controle de fatores produzidos no hipotálamo; enquanto a maior parte dos fatores hipotalâmicos são estimulatórios e promovem a liberação de hormônios hipofisários, outros (p. ex., somatostatina e dopamina) são inibitórios dos seus efeitos (Fig. 19-2). Raramente, os sinais e sintomas de doença hipofisária podem ser provocados pelo excesso ou carência de fatores hipotalâmicos e não por uma anomalia hipofisária primária.

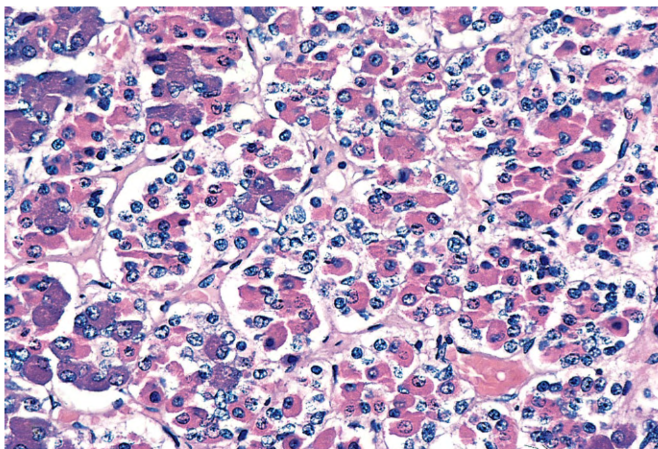


Figura 19-1 Arquitetura normal da hipófise anterior. A glândula é preenchida por vários tipos celulares diferentes contendo uma variedade de hormônios estimuladores (trópicos). Cada um dos hormônios possui diferentes características de coloração resultando em uma mistura de tipos celulares nos preparados histológicos de rotina. Observe também a presença de uma trama fina de reticulina.

Os sinais e sintomas de doença hipofisária podem ser agrupados como se segue:

- Efeitos relacionados ao *hiperpituitarismo:* O hiperpituitarismo decorre da secreção excessiva de hormônios tróficos. Mais comumente, resulta de um *adenoma da hipófise anterior*, mas também pode ser provocado por outras lesões hipofisárias e extra-hipofisárias, conforme subsequentemente descrito. Os sintomas e os sinais de hiperpituitarismo serão discutidos no contexto dos tumores individuais, posteriormente neste capítulo.
- Efeitos relacionados ao *hipopituitarismo*: O hipopituitarismo é provocado pela deficiência de hormônios tróficos e resulta de uma variedade de processos destrutivos, incluindo *lesão isquêmica, cirurgia ou irradiação* e *reações inflamatórias*. Além disso, os *adenomas hipofisários não funcionantes* podem comprimir e destruir o parênquima hipofisário anterior, provocando hipopituitarismo.
- *Efeito de massa local*: Entre as alterações mais precoces atribuíveis a um efeito de massa estão as *anomalias radiográficas da sela túrcica,* incluindo expansão selar, erosão óssea e ruptura do diafragma selar. Devido à íntima proximidade dos nervos ópticos e do quiasma em relação à sela, a expansão das lesões hipofisárias frequentemente comprime as fibras que decussam no quiasma óptico. Essa neuroanatomia alterada resulta em *anomalias do campo visual*, classicamente sob a forma de defeitos dos campos visuais laterais (temporais) — denominadas *hemianopsia bitemporal*. Como na hipótese de qualquer massa expansiva intracraniana, os adenomas hipofisários podem produzir sinais e sintomas de *elevação da pressão intracraniana*, incluindo cefaleia, náusea e vômitos. Os adenomas hipofisários que se estendem além da sela túrcica para a base do cérebro (adenoma hipofisário invasivo) produzem *convulsões* ou *hidrocefalia obstrutiva*; o envolvimento de nervos cranianos pode resultar em *paralisia de nervo craniano*. Eventualmente, a hemorragia aguda em um adenoma está associada à evidência clínica de rápido aumento da lesão e queda do nível de consciência, situação apropriadamente denominada *apoplexia hipofisária*. A apoplexia hipofisária aguda constitui uma emergência neurocirúrgica porque pode ser rapidamente fatal.

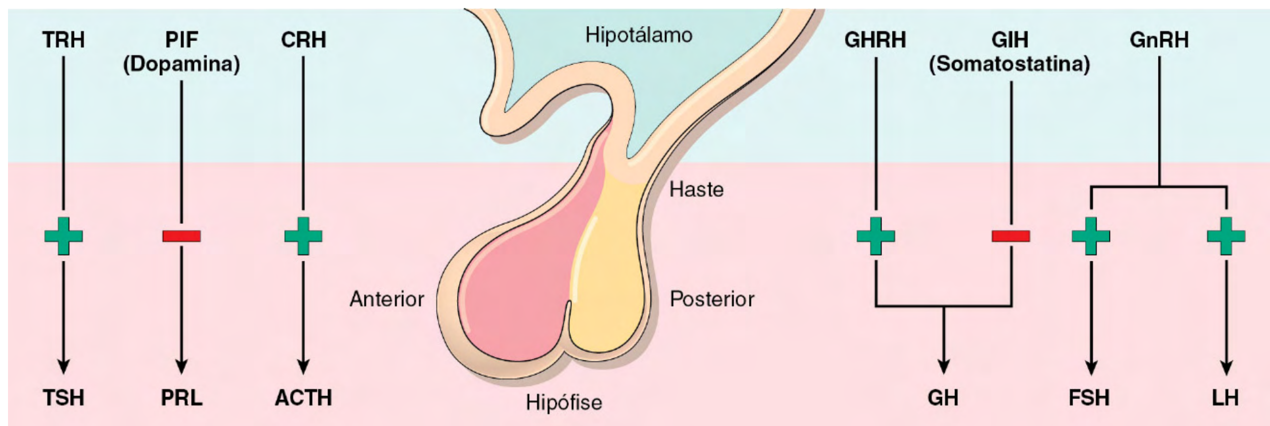


Figura 19-2 A adeno-hipófise (hipófise anterior) libera seis hormônios: hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), ou corticotropina; hormônio folículo-estimulante (FHS); hormônio do crescimento (GH), ou somatotropina; hormônio luteinizante (LH); prolactina (PRL); e o hormônio estimulante da tireoide (TSH), ou tireotropina. Esses hormônios estão, por sua vez, sob o controle de diversos fatores liberadores hipotalâmicos, estimuladores e inibidores. Os fatores *estimulatórios* são o hormônio liberador da corticotropina (CRH), o hormônio de liberador do hormônio do crescimento (GHRH), o hormônio liberador da liberação das gonadotrofinas (GnRH) e o hormônio de liberação da tireotropina (TRH). Os fatores hipotalâmicos *inibitórios* são o hormônio inibitório do hormônio do crescimento (GIH), ou somatostatina, e o fator inibitório da prolactina (PIF), que é o mesmo que a dopamina.

HIPERPITUITARISMO E ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

A causa mais comum de hiperpituitarismo é um adenoma proveniente do lobo anterior. Outras causas menos comuns incluem hiperplasia e carcinomas da hipófise anterior, secreção de hormônios por alguns tumores extra-hipofisários e determinados distúrbios hipotalâmicos. Algumas características importantes dos adenomas hipofisários são as seguintes:

- *Os adenomas hipofisários são classificados com base no(s) hormônio(s) produzido(s) pelas células neoplásicas, que são detectados por colorações imuno-histoquímicas realizadas em cortes histológicos* (Tabela 19-1).
- Os adenomas hipofisários podem ser *funcionantes* (isto é, associados ao excesso de hormônios e às manifestações clínicas disso) ou *não funcionantes* (isto é, demonstração da produção de hormônios somente em nível tecidual, sem manifestações clínicas do excesso hormonal). Tanto os adenomas funcionantes quanto os não funcionantes geralmente são compostos por um único tipo celular e produzem um único hormônio predominante, mas há exceções. Alguns adenomas hipofisários podem secretar dois hormônios diferentes (sendo a combinação entre hormônio do crescimento e prolactina a mais comum); raramente os adenomas hipofisários são pluri-hormonais. Na outra extremidade do espectro, os adenomas hipofisários também podem ser verdadeiramente "*hormônio negativos*", conforme indicado pela ausência de reatividade imuno-histoquímica ou de evidências ultraestruturais de produção de hormônios.
- A maior parte dos adenomas hipofisários ocorre como lesões esporádicas (isto é, não familiais). Em cerca de 5% dos casos, contudo, os adenomas ocorrem como resultado de predisposição hereditária (ver adiante).
- Os adenomas hipofisários são denominados, um tanto arbitrariamente, *microadenomas*, se tiverem menos de 1 cm de diâmetro, e *macroadenomas*, se excederem 1 cm de diâmetro.
- Os adenomas não funcionantes e hormônios negativos têm a tendência de só chamarem a atenção clínica em estágio mais adiantado e, por conseguinte, têm maior probabilidade de serem macroadenomas do que as lesões associadas a anomalias endócrinas. Além disso, os adenomas não funcionantes podem provocar *hipo*pituitarismo à medida que comprimem e destroem o parênquima hipofisário anterior.

Tabela 19-1 Classificação dos Adenomas Hipofisários

Tipo Celular Hipofisário	Hormônio	Tipo Tumoral	Síndrome Associada*
Corticotrófico	ACTH e outros peptídeos derivados da POMC	Densamente granulado Esparsamente granulado	Síndrome de Cushing Síndrome de Nelson
Somatotrófico	GH	Densamente granulado Esparsamente granulado	Gigantismo (crianças) Acromegalia (adultos)
Lactotrófico	Prolactina	Densamente granulado Esparsamente granulado	Galactorreia e amenorreia (em mulheres) Disfunção sexual, infertilidade
Mamossomatotrófico	Prolactina, GH	Mamossomatotrófico	Características combinadas do excesso de GH e de prolactina
Tireotrófico	TSH	Tireotrófico	Hipertireoidismo
Gonadotrófico	FSH, LH	Gonadotrófico, "células nulas", adenomas oncocíticos	Hipogonadismo, efeitos de massa e hipopituitarismo

ACTH, hormônio adrenocorticotrófico, FSH, hormônio folículo-estimulante; GH, hormônio do crescimento; LH, hormônio luteinizante; POMC, pró-opiomelanocortina; TSH, hormônio estimulante da tireoide.
*Os adenomas não funcionantes de cada categoria tipicamente manifestam *efeitos de massa* e, frequentemente, *hipopituitarismo.*
Dados de Ezzat S, Asa SL: Mechanisms of disease: the pathogenesis of pituitary tumors. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:220–230, 2006.

PATOGENIA

Com os recentes avanços das técnicas moleculares, conhecimento substancial foi obtido relativamente às **anomalias genéticas associadas aos adenomas hipofisários:**

- As mutações da proteína de ligação ao nucleotídeo guanina (proteína G) são as anomalias moleculares mais bem caracterizadas nessas neoplasias. As proteínas G possuem papel fundamental na transdução do sinal, na transmissão de sinais de **receptores da superfície celular** (p. ex., receptor do hormônio de liberação do hormônio do crescimento) para **efetores intracelulares** (p. ex., adenil ciclase), que, então, geram **segundos mensageiros** (p. ex., cAMP). A G_s é uma proteína G estimuladora que possui papel central na transdução do sinal em vários órgãos endócrinos, incluindo a hipófise. A G_s existe como proteína inativa, com o difosfato de guanosina (GDP) ligado ao sítio de ligação do nucleotídeo guanina da subunidade alfa da G_s, codificada pelo gene *GNAS1*. Na deflagração do receptor hormonal, a GDP se dissocia e o trifosfato de guanosina (GTP) se vincula à $G_s\alpha$, ativando a proteína G. A $G_s\alpha$ ligada à GTP interage diretamente com os seus efetores (como a adenil ciclase), ativando-os, com resultante aumento do cAMP intracelular. O cAMP age como um potente estímulo mitogênico para uma variedade de tipos celulares endócrinos, promovendo a proliferação celular e a síntese e secreção hormonal. A ativação do $G_s\alpha$ e a resultante geração de cAMP são **transitórias** devido à atividade intrínseca da GTPase na subunidade α, que hidrolisa a GTP em GDP. **Uma mutação na subunidade α que interfira na sua atividade GTPase intrínseca resulta, portanto, na ativação constitutiva de $G_s\alpha$, na geração persistente de cAMP e na proliferação celular descontrolada.** Aproximadamente 40% dos adenomas de células somatotróficas secretoras de hormônio do crescimento e uma minoria dos adenomas de células corticotróficas secretores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) são portadores de mutações *GNAS1*.
- Conforme afirmado anteriormente, aproximadamente 5% dos adenomas hipofisários surgem como consequência de predisposição hereditária. **Quatro genes foram até agora identificados como causa de adenomas hipofisários familiais: *NEM1, CDKNIB, PRKARIA* e *AIP*.** As mutações inativadoras da linhagem germinativa do gene *NEM1* são responsáveis pela síndrome de neoplasia endócrina múltipla do tipo 1 (NEM-1; discutida em detalhes adiante). O produto do gene *CDKN 1 B* é o regulador p27 do ponto de verificação do ciclo celular, ou K1P1; as mutações da linhagem germinativa do *CDKN 1 B* são responsáveis por um subgrupo de pacientes com uma síndrome "semelhante à NEM-1" que carece das anomalias da NEM-1. O gene que codifica a **proteína de interação do receptor de hidrocarbonetos de arila** (**AIP**) é um gene de predisposição para o adenoma hipofisário recentemente descoberto, e os pacientes com mutações *AIP* na linhagem germinativa frequentemente desenvolvem adenomas secretores de GH em idade mais jovem (antes do 35 anos) do que aquela dos pacientes típicos dos adenomas esporádicos de GH.
- As mutações do *TP53* nos adenomas hipofisários estão associadas à propensão para comportamento agressivo, como a invasão e a recorrência.

MORFOLOGIA

O adenoma comum de hipófise é uma lesão bem circunscrita, macia, que pode, na hipótese de tumores menores, estar confinado à sela túrcica. As lesões maiores podem comprimir o quiasma óptico e as estruturas adjacentes (Fig. 19-3), erodir a sela túrcica e os processos clinoides anteriores e se estender localmente para o interior dos seios cavernoso e esfenoidal. Em até 30% dos casos, os adenomas não são capsulados e infiltram o osso adjacente, a dura e (raramente) o cérebro. Os focos de hemorragia e/ou de necrose são comuns nos adenomas maiores.

Os adenomas hipofisários são compostos por células poligonais relativamente uniformes arranjadas em lâminas, cordões ou papilas. O tecido conjuntivo de sustentação, ou reticulina, é esparso, sendo responsável pela consistência macia, gelatinosa, de muitos desses tumores. Os núcleos das células neoplásicas podem ser uniformes ou pleomórficos. A atividade mitótica é escassa. O citoplasma das células constituintes pode ser acidófilo, basófilo ou cromófobo, dependendo do tipo e quantidade do produto secretório no interior da célula, mas é bem uniforme por todo o citoplasma. **Esse monomorfismo celular e a ausência de uma trama significativa de reticulina diferenciam os adenomas hipofisários do parênquima hipofisário anterior não neoplásico** (Fig. 19-4). A condição funcional do adenoma não pode ser confiavelmente prognosticada a partir desse aspecto histológico. Os adenomas que abrigam as mutações *TP53* frequentemente demonstram atividade mitótica enérgica e taxas de proliferação mais elevadas, sendo denominados **adenomas atípicos** para reforçar o seu potencial para um comportamento agressivo.

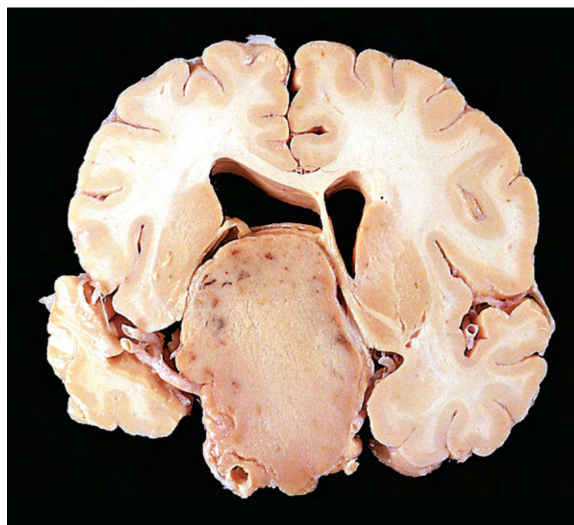


Figura 19-3 Adenoma hipofisário. Esse adenoma maciço, não funcionante, cresceu muito além dos limites da sela túrcica e distorceu o cérebro sobrejacente. Os adenomas não funcionantes tendem a ser maiores no momento do diagnóstico do que aqueles que secretam hormônios.

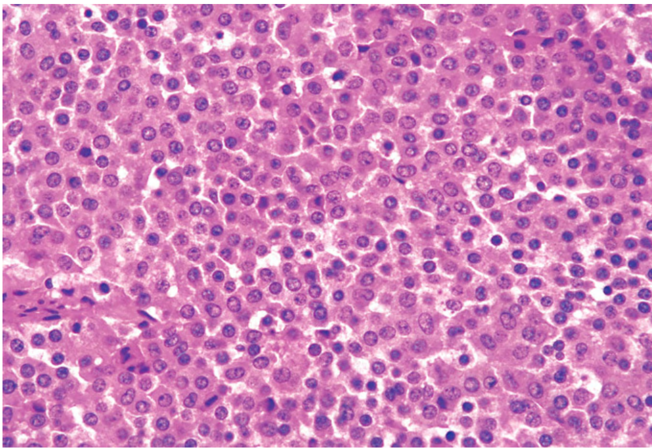


Figura 19-4 Adenoma hipofisário. O monomorfismo dessas células contrasta acentuadamente com a mistura de células observada na hipófise anterior da Figura 19-1. Observe também a ausência da trama de reticulina.

RESUMO

Hiperpituitarismo

- A causa mais comum de hiperpituitarismo é um adenoma do lobo anterior da hipófise.
- Os adenomas hipofisários podem ser macroadenomas (maiores do que 1 cm de diâmetro) e, na avaliação clínica, podem ser funcionantes ou não funcionantes.
- Os macroadenomas podem, potencialmente, levar a efeitos de massa, incluindo distúrbios visuais.
- Os adenomas funcionantes estão associados a sinais e sintomas endócrinos distintos.
- A mutação do gene *GNAS1*, que resulta na ativação constitutiva da proteína G estimulatória, é uma das alterações genéticas mais comuns.
- As duas características morfológicas distintas da maior parte dos adenomas são o seu monomorfismo celular e a ausência de uma trama de reticulina.

Prolactinomas

Os prolactinomas constituem o tipo mais comum de adenoma hipofisário hiperfuncionante. Eles variam de tamanho, desde pequenos microadenomas até grandes tumores expansíveis associados a consideráveis efeitos de massa. A prolactina pode ser demonstrada no interior do citoplasma das células neoplásicas através de técnicas imuno-histoquímicas.

A *hiperprolactinemia* provoca amenorreia, galactorreia, perda da libido e infertilidade. Uma vez que muitas das manifestações da hiperprolactinemia (p. ex., amenorreia) são mais óbvias em mulheres na pré-menopausa do que nos homens ou nas mulheres na pós-menopausa, os prolactinomas geralmente são diagnosticados em estágio mais precoce nas mulheres em idade reprodutiva do que nas pessoas mais velhas igualmente afetadas. Em contraposição, as manifestações hormonais podem ser bastante sutis nos homens e nas mulheres mais velhas, nos quais o tumor pode alcançar tamanho considerável antes de chamar a atenção clínica. A hiperprolactinemia pode ser provocada por condições ou fatores outros que não os adenomas hipofisários secretores de prolactina, incluindo gravidez, terapia com estrogênios em altas doses, insuficiência renal, hipotireoidismo, lesões hipotalâmicas e medicamentos inibidores da dopamina (isto é, reserpina). Além disso, qualquer massa no compartimento suprasselar pode perturbar a influência inibitória normal do hipotálamo sobre a secreção de prolactina, resultando em hiperprolactinemia — em um mecanismo conhecido como *efeito da haste*. Desse modo, elevações *discretas* da prolactina sérica (menores do que 200 μg/L) em paciente com adenoma hipofisário não indica necessariamente neoplasia secretora de prolactina.

Adenomas Produtores de Hormônio do Crescimento (Células Somatotróficas)

As neoplasias produtoras de hormônio do crescimento (adenomas de células somatotróficas), incluindo aquelas que produzem uma mistura de hormônio do crescimento com outros hormônios (p. ex., prolactina), constituem o segundo tipo mais comum de adenoma hipofisário funcionante. Uma vez que as manifestações clínicas do excesso de hormônio do crescimento podem ser sutis, os adenomas das células somatotróficas podem estar bastante volumosos no momento em que chamam a atenção clínica. Ao exame microscópico, os adenomas produtores de hormônio do crescimento são compostos por células esparsamente granuladas, e a coloração imuno-histoquímica demonstra hormônio do crescimento no interior do citoplasma das células neoplásicas. Pequenas quantidades de prolactina imunorreativa muitas vezes também estão presentes.

A hipersecreção persistente de hormônio do crescimento estimula a secreção hepática de fator de crescimento semelhante à insulina do tipo 1 (somatomedina C), que provoca muitas das manifestações clínicas. Se um adenoma secretor de hormônio do crescimento ocorrer antes que as epífises se fechem, como no caso da criança pré-puberal, os níveis de hormônio do crescimento resultam em *gigantismo*. Essa condição se caracteriza por aumento generalizado do tamanho corporal, com braços e pernas desproporcionalmente longos. Se os níveis elevados de hormônio do crescimento persistirem ou se desenvolverem após o fechamento das epífises, a pessoa afetada desenvolve *acromegalia*, na qual o crescimento é mais proeminente no tecido conjuntivo, pele e vísceras, assim como nos ossos da face, mãos e pés. O aumento da mandíbula resulta em protrusão (prognatismo), com alargamento da porção inferior da face e separação dos dentes, mãos e pés aumentados, com dedos largos, em salsicha. Na prática clínica, o gigantismo tipicamente é acompanhado por evidências de acromegalia.

O excesso do hormônio do crescimento também está associado a uma série de outros distúrbios, incluindo tolerância anormal à glicose e diabetes melito, fraqueza muscular generalizada, hipotensão, artrite, osteoporose e insuficiência cardíaca congestiva. A prolactina é demonstrável em vários adenomas produtores de hormônio do crescimento e, em alguns casos, pode ser liberada em quantidade suficiente para produzir sinais e sintomas de hiperprolactinemia.

Adenomas Produtores de Hormônio Adrenocorticotrófico (Células Corticotróficas)

Os adenomas de células corticotróficas, em sua maioria, são pequenos (microadenomas) no momento do diagnóstico. Esses adenomas se coram positivamente nas colorações para o ácido periódico de Schiff (PAS), como resultado do acúmulo da

proteína glicosilada ACTH. Como no caso de outros adenomas hipofisários, os grânulos secretórios podem ser detectados por métodos imuno-histoquímicos. Através da microscopia eletrônica, eles aparecem como grânulos elétron-densos envoltos por membrana, com média de 300 nm de diâmetro.

Os adenomas das células corticotróficas podem ser clinicamente silenciosos ou provocar *hipercortisolismo*, manifestado clinicamente como *síndrome de Cushing*, devido ao efeito estimulatório do ACTH sobre o córtex da suprarrenal. A síndrome de Cushing, discutida em mais detalhes posteriormente neste capítulo juntamente com as doenças da glândula suprarrenal, pode ser provocada por ampla variedade de condições além das neoplasias hipofisárias produtoras de ACTH. Quando o hipercortisolismo é provocado pela produção excessiva de ACTH pela hipófise, o processo é denominado *doença de Cushing* porque esse é o padrão de hipercortisolismo originalmente descrito pelo Dr. Harvey Cushing. Adenomas de células corticotróficas grandes, clinicamente agressivos, podem se desenvolver após a remoção cirúrgica das glândulas suprarrenais para o tratamento da síndrome de Cushing. Na maior parte dos casos, essa condição, conhecida como *síndrome de Nelson*, resulta da perda do efeito inibitório dos corticosteroides suprarrenais em um microadenoma corticotrófico preexistente. Uma vez que as suprarrenais estão ausentes nas pessoas com a síndrome de Nelson, o hipercortisolismo não se desenvolve. Em vez disso, os pacientes se apresentam com os efeitos de massa do tumor hipofisário. Além disso, uma vez que o ACTH é sintetizado como parte de uma grande substância pró-hormonal que inclui o hormônio estimulante dos melanócitos (MSH), a hiperpigmentação também pode ser uma característica.

Outras Neoplasias da Hipófise Anterior

- Os adenomas *gonadotróficos (produtores de hormônio luteinizante [LH] e de hormônio folículo estimulante [FSH])* podem ser de difícil identificação, uma vez que secretam hormônios ineficientes e variavelmente, e os produtos secretórios geralmente não provocam uma síndrome clínica identificável. Tipicamente são detectados quando os tumores se tornaram grandes o suficiente para provocar sinais e sintomas neurológicos como, por exemplo, comprometimento visual, cefaleias, diplopia ou apoplexia hipofisária. As células neoplásicas geralmente demonstram imunorreatividade para a subunidade α, comum às gonadotrofinas, e para as subunidades específicas β-FSH e β-LH; o FSH geralmente é o hormônio predominantemente secretado.
- Os *adenomas tireotróficos (produtores de hormônio estimulador da tireoide [TSH])* são responsáveis por cerca de 1% de todos os adenomas hipofisários e constituem causa rara de hipertireoidismo.
- Os *adenomas hipofisários não funcionantes* compreendem tanto as contrapartes clinicamente silenciosas dos adenomas funcionantes anteriormente descritos (p. ex., um *adenoma gonadotrófico silencioso*) quanto os verdadeiros adenomas *hormônio-negativos* (células nulas); estes últimos são bastante raros e, conforme observado, muitos foram reclassificados com o emprego de técnicas diagnósticas aprimoradas. Os adenomas não funcionantes constituem aproximadamente 25% de todos os tumores hipofisários. Não surpreendentemente, a apresentação típica dos adenomas não funcionantes se caracteriza pelos efeitos de massa. Essas lesões também podem comprometer a hipófise anterior residual suficientemente para produzir o hipopituitarismo.
- *Os carcinomas hipofisários são extremamente raros*. Além da extensão local para fora da sela túrcica, esses tumores virtualmente sempre demonstram metástases a distância.

RESUMO

Manifestações Clínicas dos Adenomas Hipofisários

- *Prolactinomas:* amenorreia, galactorreia, perda da libido e infertilidade
- *Hormônio do crescimento (adenomas de células somatotróficas):* gigantismo (crianças), acromegalia (adultos), comprometimento da tolerância à glicose e diabetes melito
- *Adenomas de células corticotróficas:* síndrome de Cushing, hiperpigmentação
- Todos os adenomas hipofisários, particularmente os adenomas não funcionantes, podem estar associados a efeitos de massa e hipopituitarismo.

HIPOPITUIRATISMO

A hipofunção da hipófise anterior pode ocorrer com a perda ou a ausência de 75% ou mais do parênquima hipofisário anterior. Isso pode ser *congênito* (extremamente raro) ou resultar de ampla gama de anomalias *adquiridas* que são intrínsecas à hipófise. Menos frequentemente, os distúrbios que interferem no envio de fatores de liberação hormonal hipofisários pelo hipotálamo, como, por exemplo, os tumores hipotalâmicos, também podem provocar hipofunção da hipófise anterior. *O hipopituitarismo acompanhado por evidências de disfunção hipofisária posterior sob a forma de diabetes insípido quase sempre é de origem hipotalâmica.* A maior parte dos casos de hipofunção hipofisária anterior é provocada por:

- Adenomas hipofisários não funcionantes (anteriormente discutidos).
- Necrose isquêmica da hipófise anterior, importante causa de insuficiência hipofisária. A hipófise anterior possui substancial capacidade de reserva; como resultado, a destruição de grande parte da hipófise anterior (75% ou mais) deve ocorrer antes que sinais e sintomas de hipopituitarismo se desenvolvam. A *síndrome de Sheehan*, ou necrose pós-parto da hipófise anterior, é a forma mais comum de necrose isquêmica clinicamente significativa da hipófise anterior. Durante a gravidez, a hipófise anterior aumenta consideravelmente, em grande parte devido ao aumento do tamanho e do número de células secretoras de prolactina. Esse aumento fisiológico não é, contudo, acompanhado por aumento da irrigação sanguínea proveniente do sistema venoso portal de baixa pressão. A glândula aumentada é, portanto, vulnerável à lesão isquêmica, especialmente nas mulheres que experimentam hemorragia e hipotensão significativas durante o período periparto. A hipófise posterior, por receber o seu sangue diretamente de ramos arteriais, é muito menos suscetível à lesão isquêmica e, portanto, não é geralmente afetada. Uma necrose hipofisária clinicamente significativa também pode ser encontrada em outras condições, incluindo coagulação intravascular disseminada, anemia falciforme, pressão intracraniana elevada, lesão traumática e choque de qualquer origem. A glândula residual se torna contraída e cicatricial.

- Ablação da hipófise por cirurgia ou irradiação.
- Outras causas menos comuns de hipofunção hipofisária anterior, incluindo lesões inflamatórias, como a sarcoidose ou a tuberculose, o trauma e as neoplasias metastáticas envolvendo a hipófise.

As manifestações clínicas da hipofunção da hipófise anterior dependem dos hormônios específicos que estão ausentes. Nas crianças, o fracasso do crescimento (*nanismo hipofisário*) pode ocorrer como resultado da deficiência de hormônio do crescimento. A deficiência de gonadotrofina ou do hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH) acarreta amenorreia e infertilidade em mulheres e uma redução de libido, impotência e perda de pelos pubianos e axilares em homens. As deficiências de TSH e de ACTH resultam em sintomas de hipotireoidismo e hipossuprarrenalismo, respectivamente, e serão discutidos posteriormente neste capítulo. A deficiência de prolactina resulta em insucesso da lactação pós-parto. A hipófise anterior também é uma rica fonte de MSH, sintetizada a partir da mesma molécula que produz o ACTH; por conseguinte, uma das manifestações do hipopituitarismo é a palidez decorrente da perda dos efeitos estimulatórios do MSH sobre os melanócitos.

SÍNDROMES HIPOFISÁRIAS POSTERIORES

A hipófise posterior, ou neuro-hipófise, é composta por células gliais modificadas (denominadas *pituícitos*) e processos axonais que se estendem a partir de corpos celulares nervosos nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo. Os neurônios hipotalâmicos produzem dois peptídeos: o hormônio antidiurético (ADH) e a ocitocina. Eles são armazenados em terminais axonais na neuro-hipófise e liberados na circulação em resposta a estímulos apropriados. A ocitocina estimula a contração da musculatura lisa no útero gravídico e da musculatura que circunda os ductos lactíferos das glândulas mamárias. O comprometimento da síntese de ocitocina e da sua liberação não foi associado a anomalias clínicas significativas. As síndromes hipofisárias posteriores clinicamente importantes envolvem a produção de ADH. Elas incluem o *diabetes insípido* e a *secreção de níveis inapropriadamente elevados de ADH.*

O ADH é um hormônio nonapeptídeo predominantemente sintetizado no núcleo supraóptico. Em resposta a diversos estímulos diferentes, incluindo o aumento da pressão oncótica plasmática, a distensão atrial esquerda, o exercício e determinados estados emocionais, o ADH é liberado pelos axônios terminais da neuro-hipófise na circulação geral. O hormônio atua sobre os túbulos coletores renais promovendo a reabsorção de água livre. A deficiência de ADH provoca *diabetes insípido*, uma condição caracterizada pela diurese excessiva (poliúria) causada por incapacidade do rim em reabsorver adequadamente a água da urina. O diabetes insípido pode resultar de várias causas, incluindo trauma craniano, neoplasias e distúrbios inflamatórios do hipotálamo e da hipófise, e procedimentos cirúrgicos envolvendo o hipotálamo ou a hipófise. A condição, algumas vezes, surge espontaneamente (*idiopática*) na ausência de um distúrbio subjacente. O diabetes insípido decorrente da deficiência de ADH é denominado *central*, para diferenciá-lo da irresponsividade tubular renal ao ADH circulante. As manifestações clínicas de ambas as doenças são similares e incluem a excreção de grande volume de urina diluída com densidade inadequadamente baixa. O sódio sérico e a osmolalidade estão aumentados como resultado da excessiva perda renal de água livre, resultando em sede e polidipsia. Os pacientes que podem beber água geralmente conseguem compensar as perdas urinárias; os pacientes que estão obnubilados, acamados ou de outro modo limitados na sua capacidade de obter água, podem desenvolver desidratação potencialmente fatal.

Na *síndrome de secreção inapropriada de ADH* (*SIADH*), o excesso de ADH é provocado por vários distúrbios extracranianos e intracranianos. Essa condição leva à reabsorção de quantidade excessiva de água livre, com hiponatremia resultante. As causa mais comuns de SIADH incluem secreção de ADH ectópico por neoplasias malignas (particularmente carcinomas pulmonares de pequenas células), doenças não neoplásicas do pulmão e lesão local do hipotálamo ou da neuro-hipófise. As manifestações clínicas da SIADH são dominadas por hiponatremia, edema cerebral e disfunção neurológica resultante. Conquanto a água corporal total esteja aumentada, o volume sanguíneo permanece normal, e o edema periférico não se desenvolve.

TIREOIDE

A glândula tireoide consiste em dois lobos laterais conectados por um istmo relativamente fino, geralmente localizado abaixo e anterior à laringe. A glândula tireoide se desenvolve embrionariamente a partir de uma invaginação do epitélio faríngeo em desenvolvimento que desce do forame cego na base da língua para a sua posição normal no pescoço anterior. Esse padrão de descida explica a eventual presença de *tecido tireoidiano ectópico*, mais comumente localizado na base da língua (*tireoide lingual*) ou em outros locais anormalmente altos no pescoço.

A tireoide é dividida em lóbulos, cada um composto por cerca de 20-40 folículos uniformemente dispersos. Os folículos variam de tamanho uniforme a variável e estão revestidos por epitélio cuboidal a colunar baixo, sendo preenchidos por tireoglobulina, a proteína precursora iodada do hormônio tireoidiano ativo. Em resposta a fatores tróficos do hipotálamo, o TSH (também denominado *tireotrofina*) é liberado pelos tireotrofos na hipófise anterior na circulação. A ligação do TSH com o seu receptor no epitélio folicular tireoidiano resulta na ativação e alteração conformacional no receptor, permitindo a sua associação com uma proteína G estimulatória (Fig. 19-5). A ativação da proteína G eventualmente resulta em aumento dos níveis intracelulares de cAMP, que estimulam a síntese e a liberação do hormônio tireoidiano mediadas por proteínas quinases dependentes de cAMP. As células epiteliais foliculares tireoidianas convertem a tireoglobulina em *tiroxina* (T_4) e em menores quantidades de *tri-iodotironina* (T_3). O T_4 e o T_3 são liberados na circulação sistêmica, onde a maior parte desses peptídeos está reversivelmente ligada a proteínas plasmáticas circulantes, como a globulina de ligação do T_4, para o transporte até os tecidos periféricos. As proteínas de ligação servem para manter as concentrações

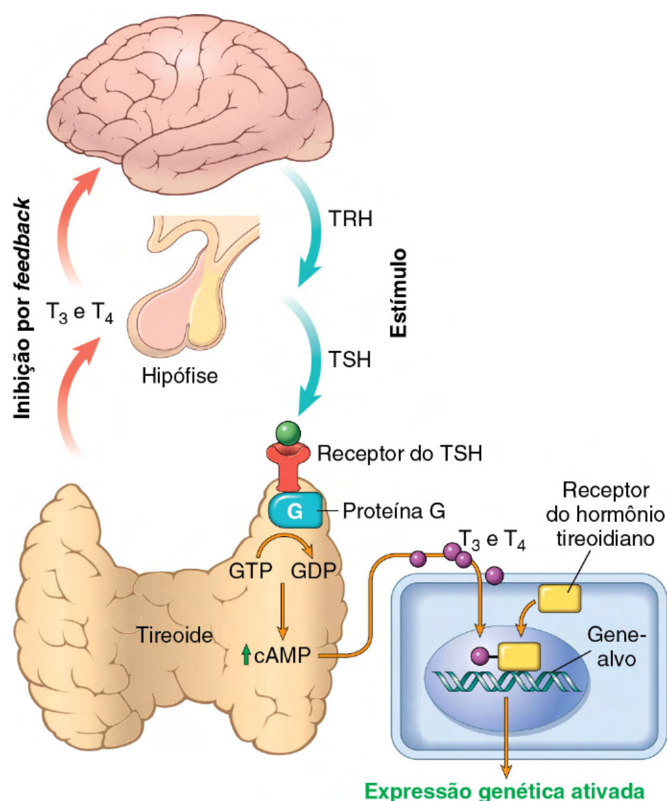


Figura 19-5 Homeostasia do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e mecanismo de ação dos hormônios tireoidianos. A secreção dos hormônios tireoidianos (T_3 e T_4) é controlada por fatores tróficos secretados pelo hipotálamo e pela hipófise anterior. Os níveis reduzidos de T_3 e T_4 estimulam a liberação do hormônio de liberação da tireotrofina (TRH) pelo hipotálamo e do hormônio estimulador da tireoide (TSH) pela hipófise anterior, fazendo com que os níveis de T_3 e T_4 se elevem. Os níveis elevados de T_3 e T_4, por sua vez, suprimem a secreção tanto do TRH quanto do TSH. Essa relação é denominada alça de *feedback* negativo. O TSH se liga ao receptor do TSH sobre o epitélio folicular tireoidiano, o que provoca a ativação das proteínas G, a liberação de AMP cíclico (cAMP) e a síntese e liberação de hormônio tireoidiano (isto é, T_3 e T_4) mediadas pelo cAMP. Na periferia, T_3 e T_4 interagem com o receptor do hormônio tireoidiano (TR) e formam um complexo que se transloca para o núcleo e se liga aos assim enominados elementos de resposta tireoidianos (TREs) em genes-alvo, iniciando, assim, a transcrição.

séricas não ligadas (livres) T_4 e T_3 dentro de limites estreitos enquanto assegura que os hormônios estejam prontamente disponíveis para os tecidos. Na periferia, a maior parte do T_4 livre é deiodinada para T_3; este último se liga aos receptores nucleares do hormônio tireoidiano nas células-alvo com afinidade 10 vezes maior do que a observada para o T_4 e possuindo afinidade proporcionalmente maior. *A interação do hormônio tireoidiano com o seu receptor nuclear para o hormônio tireoidiano (TR) resulta na formação de um complexo hormônio-receptor que se liga aos elementos de resposta do hormônio tireoidiano (TREs) nos genes-alvo, regulando a sua transcrição.* O hormônio tireoidiano possui efeitos celulares variados, incluindo a suprarregulação do catabolismo dos carboidratos e lipídeos, e o estímulo da síntese proteica em ampla variedade de células. O resultado líquido desses processos é o aumento da taxa metabólica basal.

A identificação clínica das doenças tireoidianas é importante porque a maior parte delas é passível de tratamento clínico ou cirúrgico. Essas doenças incluem condições associadas à liberação excessiva de hormônios tireoidianos (hipertireoidismo), aquelas associadas à deficiência de hormônio tireoidiano (hipotireoidismo) e as lesões maciças da tireoide. A seguir são consideradas as consequências clínicas do distúrbio da função tireoidiana, seguidas por uma visão geral dos distúrbios que geram esses problemas.

HIPERTIREOIDISMO

A tireotoxicose é o estado hipermetabólico devido à elevação dos níveis circulantes de T_3 e T_4. Por ser mais comumente provocada pela hiperfunção da glândula tireoide, a tireotoxicose é frequentemente conhecida como hipertireoidismo. Em determinadas condições, contudo, o excesso de oferta está relacionado à liberação excessiva de hormônio tireoidiano pré-formado (p. ex., na tireoidite) ou provém de uma fonte extraordinária, que não a glândula tireoide hiperfracionante (Tabela 19-2). *Portanto, falando estritamente, o hipertireoidismo é apenas uma categoria de tireotoxicose (embora a mais comum).* A despeito dessa clara distinção, a seguinte distinção adere à prática comum de empregar os termos *tireotoxicose* e *hipertireoidismo* indistintamente.

As manifestações clínicas da tireotoxicose são verdadeiramente multiformes e incluem alterações pertinentes ao *estado hipermetabólico* induzido por quantidade excessiva de hormônio tireoidiano, assim como aquelas relacionadas à *hiper-reatividade do sistema nervoso simpático:*

- *Sintomas constitucionais*: A pele das pessoas tireotóxicas tende a ser macia, quente e enrubescida; a intolerância ao calor e a sudorese excessiva são comuns. O aumento da atividade simpática e o hipermetabolismo resultam em perda ponderal a despeito do aumento do apetite.
- *Gastrointestinal*: O estímulo do intestino resulta em hipermotilidade, má absorção e diarreia.
- *Cardíaco*: As palpitações e a taquicardia são comuns; os idosos podem desenvolver insuficiência cardíaca congestiva como consequência da agravação de doença cardíaca preexistente.
- *Neuromuscular*: Os pacientes frequentemente experimentam nervosismo, tremor e irritabilidade. Quase 50% desenvolvem fraqueza muscular proximal (*miopatia tireoidiana*).

Tabela 19-2 Causas de Tireotoxicose

Associadas ao Hipertireoidismo
Primárias
Hiperplasia tóxica difusa (doença de Graves)
Bócio multinodular hiperfuncionante ("tóxico")
Adenoma hiperfuncionante ("tóxico")
Hipertireoidismo induzido pelo iodo
Secundárias
Adenoma hipofisário secretor de TSH (raro)*
Não Associado ao Hipertireoidismo
Tireoidite granulomatosa (de Quervain) (*dolorosa*)
Tireoidite linfocítica subaguda (*indolor*)
Struma ovarii (teratoma ovariano com tireoide)
Tireotoxicose fictícia (ingesta exógena de tiroxina)

TSH, hormônio estimulante da tireoide.
*Associado a aumento do TSH; todas as outras causas de tireotoxicose estão associadas a uma redução do TSH.



Figura 19-6 Paciente com hipertireoidismo. Olhar com olhos arregalados, fixo, provocado pela hiperatividade do sistema nervoso simpático, é uma das características clássicas desse distúrbio. Na doença de Graves, uma das causas mais importantes de hipertireoidismo, o acúmulo de tecido conjuntivo frouxo por detrás das órbitas também se soma ao aspecto protuberante dos olhos.

- *Manifestações oculares:* Olhar amplo, arregalado, e atraso palpebral (*lid lag*) estão presentes devido à hiperestimulação simpática do elevador da pálpebra superior (Fig. 19-6). No entanto, a verdadeira *oftalmopatia tireoidiana* associada à proptose é uma característica somente observada na doença de Graves.
- *Tempestade tireoidiana* é a expressão usada para designar o início abrupto de hipertireoidismo grave. Essa condição ocorre mais comumente em pacientes com doença de Graves subjacente, provavelmente resultante de elevação aguda dos níveis de catecolaminas, como pode ser encontrado durante o estresse. A tempestade tireoidiana constitui uma emergência médica: número significante de pacientes não tratados falece devido a arritmias cardíacas.
- *Hipertireoidismo apatético* se refere à tireotoxicose que ocorre em idosos, nos quais as características típicas de excesso de hormônio tireoidiano observados em pacientes mais jovens estão embotadas. Nesses pacientes, o diagnóstico é frequentemente feito durante a avaliação laboratorial para perda de peso inexplicada ou do agravamento de uma doença cardíaca.

O diagnóstico de hipertireoidismo se baseia nas características clínicas e dados laboratoriais. A *dosagem do TSH sérico é o teste de triagem isolado mais útil para o hipertireoidismo,* uma vez que os níveis de TSH estão reduzidos mesmo nos estágios iniciais, quando a doença ainda pode ser subclínica. Nos raros casos de hipertireoidismo associado à hipófise ou ao hipotálamo (secundários), os níveis de TSH estão normais ou elevados. Um valor baixo de TSH geralmente está associado a níveis aumentados de T_4 livre. Eventualmente, o hipertireoidismo do paciente resulta predominantemente do aumento dos níveis circulantes de T_3 (tireotoxicose por T_3). Nesses casos, os níveis de T_4 livres podem estar reduzidos, e a dosagem direta do T_3 sérico pode ser útil. Uma vez que o diagnóstico da tireotoxicose tenha sido confirmado por uma combinação de exames de TSH e de hormônios tireoidianos livres, a medida da captação de iodo radioativo pela glândula tireoide frequentemente é de grande valor na determinação da etiologia. Por exemplo, essas varreduras podem exibir uma captação difusamente aumentada (em toda a glândula) na doença de Graves, o aumento da captação em um adenoma tóxico ou a redução da captação na tireoidite.

HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo é provocado por qualquer desajuste estrutural ou funcional que interfira na produção de níveis adequados de hormônio tireoidiano. Como no caso do hipertireoidismo, o distúrbio algumas vezes é dividido em categorias primárias e secundárias, dependendo de o hipotireoidismo ser proveniente de uma anomalia intrínseca da tireoide ou de uma doença hipotalâmica ou hipofisária (Tabela 19-3). Globalmente, a causa mais comum de hipotireoidismo é a deficiência dietética de iodo (veja detalhes adiante), enquanto nos países desenvolvidos, as causas autoimunes predominam. Os defeitos genéticos que perturbam o próprio desenvolvimento tireoidiano (*disgenesia tireoidiana*) ou a síntese de hormônio tireoidiano (*bócio dismorfogenético*) são relativamente raros.

As manifestações clínicas do hipotireoidismo incluem cretinismo e mixedema.

- O termo *cretinismo* se refere ao hipotireoidismo que se desenvolve no primeiro ano de vida ou no início da infância. Esse distúrbio anteriormente era bastante comum em áreas do mundo onde a deficiência de iodo dietético é endêmica, incluindo áreas montanhosas como os Himalaias e os Andes (*cretinismo endêmico*). Ele agora é muito menos frequente devido à disseminada suplementação dos alimentos com iodo. Em contraposição, os defeitos enzimáticos que interferem na síntese hormonal tireoidiana constituem causa de *cretinismo esporádico*. As características clínicas do cretinismo incluem comprometimento do desenvolvimento do sistema esquelético e do sistema nervoso central, com grave retardo mental, baixa estatura, características faciais grosseiras, língua protuberante e hérnia umbilical. A gravidade do comprometimento mental no cretinismo parece ser diretamente influenciada pelo momento do início do estado de deficiência no útero. Normalmente, os hormônios maternos

Tabela 19-3 Causas de Hipotireoidismo

Primário
Anomalias raras do desenvolvimento (disgenesia tireoidiana): mutações em *PAX8*, *FOXEI*
Defeito biossintético congênito (bócio disormonogenético)*
Pós-ablativo
Cirurgia, terapia com iodo radioativo ou irradiação externa
Hipotireoidismo autoimune
Tireoidite de Hashimoto*
Deficiência de iodo*
Fármacos (lítio, iodetos, ácido *p*-aminossalicílico)*
Secundário (Central)
Insuficiência hipofisária
Insuficiência hipotalâmica (rara)

FOXE I, gene forkhead box EI; PAX8, gene pareado box 8.
*Associado a aumento da tireoide ("hipotireoidismo com bócio"). A tireoidite de Hashimoto e o hipotireoidismo pós-ablativo são responsáveis pela maioria dos casos de hipotireoidismo nos países desenvolvidos.

que são essenciais para o desenvolvimento do cérebro fetal, incluindo o T_3 e o T_4, cruzam a placenta. Se a deficiência tireoidiana materna estiver presente antes do desenvolvimento da glândula tireoide fetal, o retardo mental é grave. Em contraposição, a redução dos hormônios tireoidianos maternos mais tarde na gravidez, depois que a tireoide fetal tiver se desenvolvido, permite desenvolvimento cerebral normal.

- O hipotireoidismo que se desenvolve em criança mais velha e nos adultos resulta em uma condição conhecida como *mixedema*. O mixedema, ou doença de Gull, foi primeiramente associado à disfunção tireoidiana em 1873, por *Sir* William Gull em um artigo abordando o desenvolvimento do *estado cretinoide* em adultos. As manifestações do mixedema incluem apatia generalizada e lentidão mental que, nos estados iniciais da doença, podem simular a depressão. Os pacientes com mixedema estão apáticos, têm intolerância ao frio e frequentemente são obesos. Um líquido edematoso rico em mucopolissacarídeos se acumula na pele, tecido subcutâneo e em uma série de locais viscerais com resultante alargamento e embrutecimento das características faciais, aumento da língua e tom de voz mais grave. A motilidade intestinal está diminuída, resultando em constipação. Os derrames pericárdicos são comuns; nos estágios terminais, o coração está aumentado e a insuficiência cardíaca pode sobrevir.

A avaliação laboratorial possui papel fundamental no diagnóstico da suspeita de hipotireoidismo. Como no caso do hipertireoidismo, a *dosagem do TSH sérico é o exame de triagem mais sensível para esse distúrbio.* O TSH sérico está aumentado no hipotireoidismo primário devido à perda da inibição por *feedback* do hormônio de liberação da tireotrofina (TRH) e da produção do TSH pelo hipotálamo e hipófise, respectivamente. A concentração do TSH não está aumentada nas pessoas com hipotireoidismo provocado por doença hipotalâmica ou hipofisária primária. O T_4 sérico está reduzido nos pacientes com hipotireoidismo de qualquer origem.

TIREOIDITE

A tireoidite, ou inflamação da glândula tireoide, engloba um grupo diversificado de distúrbios caracterizado por alguma forma de inflamação tireoidiana. Essas doenças incluem condições que resultam em doença aguda com grave dor tireoidiana (p. ex., tireoidite infecciosa, tireoidite granulomatosa [de Quervain]) e distúrbios nos quais relativamente pouca inflamação ocorre, com a doença se manifestando primariamente através de disfunção tireoidiana (tireoidite linfocítica subaguda ["indolor"] e tireoidite fibrosa [Riedel]). Esta seção focaliza os tipos de tireoidite mais comuns e clinicamente significativos: (1) tireoidite de Hashimoto (ou tireoidite linfocítica crônica); (2) tireoidite granulomatosa (de Quervain); e (3) tireoidite linfocítica subaguda.

Tireoidite Linfocítica Crônica (Hashimoto)

A tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum de hipotireoidismo nas áreas do mundo nas quais o nível de iodo são suficientes. Ela se caracteriza por gradual falência da glândula tireoide secundária à destruição autoimune da glândula tireoide. É mais prevalente nas idades de 45-65 anos, sendo mais comum em mulheres do que em homens, com predominância feminina em uma taxa de 10:1 a 20:1. Embora primariamente seja doença de mulheres mais velhas, pode ocorrer em crianças, constituindo causa importante de bócio não endêmico em crianças.

PATOGENIA

A tireoidite de Hashimoto é provocada pela ruptura da **autotolerância** (Capítulo 4) aos antígenos tireoidianos. Desse modo, os autoanticorpos circulantes contra os antígenos tireoidianos estão presentes na imensa maioria dos pacientes, que demonstram depleção progressiva das células epiteliais tireoidianas (tireócitos) e a sua substituição por infiltrado celular mononuclear e fibrose. Os eventos desencadeadores que levam à ruptura da autotolerância não foram plenamente elucidados, mas múltiplos mecanismos imunológicos que podem contribuir para a lesão dos tireócitos foram identificados (Fig. 19-7), incluindo:

- **Morte celular mediada por células T citotóxicas CD8+:** As células T citotóxicas CD8+ podem provocar a destruição dos tireócitos.
- **Morte celular mediada por citocinas:** A ativação excessiva das células T leva à produção de citocinas inflamatórias como, por exemplo, o interferon γ na glândula tireoide, com o resultante recrutamento e ativação de macrófagos e lesão dos folículos.
- Ligação de **autoanticorpos antitireoidianos** (anticorpos antitireoglobulina e antiperoxidase tireoidiana), acompanhados por citotoxicidade anticorpo dependente mediada por células (Capítulo 4).

Um significativo componente genético para a patogenia dessa doença é sustentado pela sua concordância em até 40% dos gêmeos monozigóticos, assim como a presença de anticorpos antitireoidianos circulantes em, aproximadamente, 50% dos irmãos de pacientes afetados. Suscetibilidade aumentada para a tireoidite de Hashimoto está associada a polimorfismos em múltiplos genes associados à regulação imune, sendo a mais significativa a vinculação ao gene do **antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico** (*CTLA4*), que codifica um regulador negativo da função da célula T (Capítulo 4).

MORFOLOGIA

A tireoide geralmente encontra-se difusa e simetricamente aumentada, embora aumento mais localizado possa ser observado em alguns casos. A superfície de corte é de aspecto pálido e cinza-acastanhado, e o tecido é firme e um tanto friável. O exame microscópico revela infiltração disseminada do parênquima por um **infiltrado inflamatório mononuclear** contendo pequenos linfócitos, plasmócitos e **centros germinativos** bem desenvolvidos (Fig. 19-8). Os folículos tireoidianos são atróficos e estão revestidos em muitas áreas por células epiteliais diferenciadas pela presença de abundante citoplasma eosinofílico e granular, denominadas **células de Hürthle,** ou **oxifílicas.** Isso constitui uma resposta metaplásica do epitélio folicular cuboidal normalmente baixo à lesão continuada. Ao exame ultraestrutural, as células

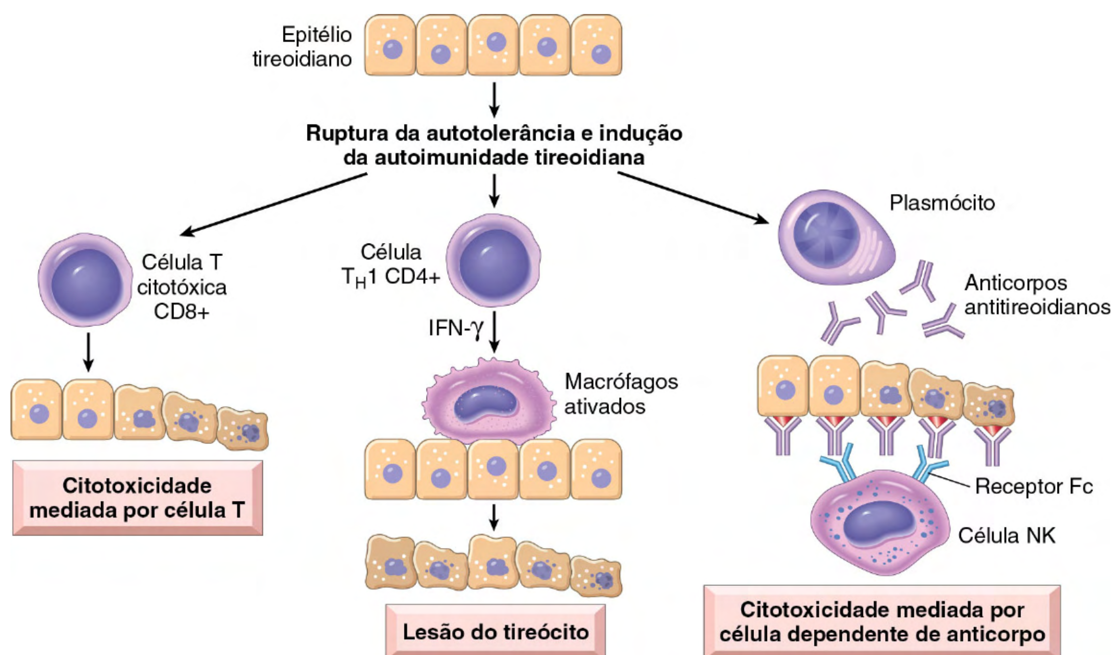


Figura 19-7 Patogenia da tireoidite de Hashimoto. A ruptura da tolerância imune aos antígenos tireoidianos resulta na destruição progressiva dos tireócitos por células T citotóxicas infiltrantes, citocinas localmente liberadas ou citotoxicidade dependente de anticorpos.

de Hürtlee se caracterizam por numerosas mitocôndrias proeminentes. O tecido conjuntivo intersticial está aumentado e pode ser abundante. Menos comumente, a tireoide é pequena e atrófica como resultado de fibrose mais extensa (**variante fibrosante**). Ao contrário da tireoidite de Riedel, a fibrose não se estende além da cápsula da glândula.

Características Clínicas

A tireoidite de Hashimoto desperta a atenção clínica como um *aumento indolor da tireoide, geralmente associado a algum grau de hipotireoidismo*, em mulher de meia-idade. O aumento da glândula geralmente é simétrico e difuso, mas, em alguns casos, pode estar suficientemente localizado para levantar a suspeita de neoplasia. No curso clínico normal, o hipotireoidismo se desenvolve gradativamente. Em alguns casos, no entanto, *ele pode ser precedido por tireotoxicose transitória* provocada pela ruptura dos folículos tireoidianos, com a liberação secundária de hormônios tireoidianos (*hashitoxicose*). Durante essa fase, as concentrações livres de T_3 e de T_4 estão elevadas, o TSH está diminuído e a captação de iodo radioativo está reduzida. À medida que o hipotireoidismo sobrevém, os níveis de T_3 e T_4 caem progressivamente, acompanhados por aumento compensatório do TSH. Os pacientes com tireoidite de Hashimoto frequentemente apresentam *outras doenças autoimunes* e *exibem aumento do risco de desenvolvimento de linfomas não Hodgkin de células B* (Capítulo 11), que tipicamente surge no interior da glândula. A relação entre a doença de Hashimoto e os cânceres epiteliais tireoidianos permanece controvertida, com alguns estudos morfológicos e moleculares sugerindo predisposição para os carcinomas papilíferos.

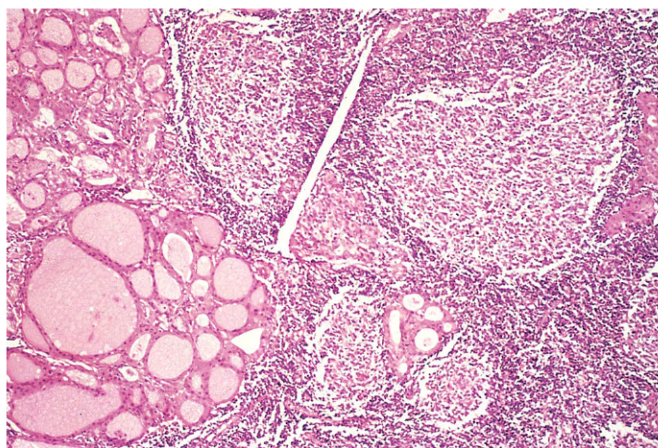


Figura 19-8 Tireoidite de Hashimoto. O parênquima tireoidiano contém denso infiltrado linfocítico com centros germinativos. Folículos tireoidianos residuais revestidos por células de Hürthle fortemente eosinofílicas também são observados.

Tireoidite Granulomatosa Subaguda (de Quervain)

A tireoidite granulomatosa subaguda, também conhecida como tireoidite de Quervain, é muito menos comum do que a doença de Hashimoto. A tireoidite de de Quervain é mais comum entre as idades de 30-50 e, como outras formas de tireoidite, ocorre mais frequentemente em mulheres do que em homens. Acredita-se que a tireoidite subaguda seja provocada por uma infecção viral ou um processo inflamatório desencadeado por infecções virais. A maior parte dos pacientes possui história de infecção do trato respiratório superior imediatamente anterior ao início da tireoidite. Ao contrário da doença tireoidiana autoimune, a resposta imune não é autoperpetuante, de modo que o processo é limitado.

MORFOLOGIA

A glândula é de consistência rígida, com cápsula intacta, podendo estar unilateral ou bilateralmente aumentada. O exame histológico revela a ruptura dos folículos tireoidianos, com extravasamento de coloide levando a um infiltrado polimorfonuclear, que é substituído ao longo do tempo por linfócitos, plasmócitos e macrófagos. O coloide extravasado provoca exuberante reação granulomatosa com células gigantes, algumas das quais contendo fragmentos de coloide. A cura ocorre pela resolução da inflamação e fibrose.

Características Clínicas

O início dessa forma de tireoidite muitas vezes é agudo, caracterizado por *dor* no pescoço (particularmente à deglutição), febre, mal-estar e aumento variável da tireoide. Hipertireoidismo transitório pode ocorrer, como em outros casos de tireoidite, como resultado da ruptura dos folículos tireoidianos e da liberação de hormônio tireoidiano excessivo. A contagem leucocitária e a velocidade de hemossedimentação estão aumentadas. Com a progressão da doença e a destruição da glândula, uma fase hipotireoidiana transitória pode sobrevir. A condição tipicamente é autolimitada, com a maioria dos pacientes retornando a uma condição eutireoidiana em um intervalo de 6-8 semanas.

Tireoidite Linfocítica Subaguda

A tireoidite linfocítica subaguda também é conhecida como tireoidite *silenciosa* ou *indolor*; em um subgrupo de pacientes, o início da doença sucede a gravidez (*tireoidite pós-parto*). Essa doença é mais provavelmente de etiologia autoimune porque anticorpos antitireoide circulantes são encontrados na maioria dos pacientes. Ela afeta principalmente mulheres na meia-idade, que se apresentam com massa *indolor* no pescoço ou com características de excesso de hormônio tireoidiano. A fase inicial de tireotoxicose (que provavelmente é secundária à lesão do tecido tireoidiano) é seguida pelo retorno ao estado eutireoidiano dentro de poucos meses. Em uma minoria das pessoas afetadas, a condição eventualmente progride para hipotireoidismo. Com exceção de um possível discreto aumento simétrico, a tireoide parece normal ao exame macroscópico. As características histológicas consistem em infiltração linfocitária e centros germinativos hiperplásicos no interior do parênquima tireoidiano.

Outras Formas de Tireoidite

A *tireoidite de Riedel*, um distúrbio raro de etiologia desconhecida, é caracterizada por fibrose extensa envolvendo a tireoide e estruturas contíguas do pescoço. A avaliação clínica demonstra massa tireoidiana rígida e fixa, simulando uma neoplasia tireoidiana. Pode estar associada à fibrose idiopática em outras partes do corpo, como, por exemplo, o retroperitônio. A presença de anticorpos antitireoidianos circulantes na maioria dos pacientes sugere etiologia autoimune.

RESUMO

Tireoidite

- A tireoidite linfocítica crônica (Hashimoto) é a causa mais comum de hipotireoidismo nas regiões onde os níveis dietéticos de iodo são suficientes.
- A tireoidite de Hashimoto é uma doença autoimune caracterizada pela destruição progressiva do parênquima tireoidiano, alteração de células de Hürthle e infiltrados mononucleares (linfoplasmocitários), com ou sem fibrose extensa.
- Mecanismos autoimunes múltiplos são responsáveis pela doença de Hashimoto, incluindo citotoxicidade mediada pelas células T CD8 +, citocinas (IFN-γ) e anticorpos antitireoidianos.
- A tireoidite granulomatosa subaguda (de Quervain) é uma doença autolimitada, provavelmente secundária a uma infecção viral, que se caracteriza por dor e pela presença de inflamação granulomatosa da tireoide.
- A tireoidite linfocítica subaguda é uma doença autolimitada que frequentemente ocorre após gravidez (tireoidite pós-parto), sendo tipicamente indolor e caracterizada por inflamação linfocítica da tireoide.

DOENÇA DE GRAVES

Em 1835, Robert Graves descreveu nas suas observações uma doença caracterizada por "palpitações contínuas, violentas e longas em mulheres" associadas ao aumento da glândula tireoide. *A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo endógeno.* Ela se caracteriza por uma tríade de manifestações:

- *Tireotoxicose,* provocada por tireoide difusamente aumentada e hiperfuncional, presente em todos os casos.
- *Oftalmopatia* infiltrativa com exoftalmia resultante é observada em até 40% dos pacientes.
- *Dermopatia* localizada e infiltrativa (algumas vezes denominada *mixedema pré-tibial*) é observada em uma minoria dos casos.

A doença de Graves apresenta um pico de incidência entre as idades de 20-40 anos, *sendo as mulheres comumente afetadas sete vezes mais do que os homens*. Estima-se que esse distúrbio muito comum afete 1,5-2,0% das mulheres nos Estados Unidos. Os fatores genéticos são importantes na etiologia da doença de Graves; a incidência está aumentada nos parentes dos pacientes afetados, e a taxa de concordância entre gêmeos monozigóticos é de até 60%. Assim como em outras doenças autoimunes, a suscetibilidade genética à doença de Graves está associada à presença de determinados haplotipos de antígenos leucocitários humanos (HLA), especificamente o HLA-DR3, e a polimorfismos em genes que codificam o receptor inibitório das células T CTLA-4 e a tirosino-fosfatase PTPN22.

PATOGENIA

A doença de Graves se caracteriza por uma ruptura da autotolerância aos autoantígenos tireoidianos, dos quais o mais importante é o receptor do TSH. O resultado é a produção de múltiplos autoanticorpos, incluindo:

- **Imunoglobulina estimuladora da tireoide:** Um anticorpo IgG que se liga ao receptor do TSH e simula a ação do TSH, estimulando a adenil ciclase, com o resultante aumento da liberação de hormônios tireoidianos. Quase todas as pessoas com doença de Graves possuem quantidades detectáveis desse autoanticorpo, que é relativamente específico para a doença de Graves.
- **Imunoglobulinas estimulantes do crescimento tireoidiano:** Também dirigidas contra o receptor do TSH,

esses anticorpos foram implicados na proliferação do epitélio folicular tireoidiano.

- **Imunoglobulinas inibidoras de ligação do TSH:** Esses anticorpos antirreceptores do TSH impedem que o TSH se ligue ao seu receptor nas células epiteliais tireoidianas, desse modo **inibindo** de fato a função celular tireoidiana. A coexistência de imunoglobulinas estimulatórias e inibitórias no soro do mesmo paciente não é rara — um achado que pode explicar por que alguns pacientes com a doença de Graves desenvolvem espontaneamente episódios de hipotireoidismo.

Um fenômeno autoimune mediado pelas células T também está envolvido no desenvolvimento da **oftalmopatia infiltrativa** característica da doença de Graves. Na oftalmopatia de Graves, o volume dos tecidos conjuntivos retro-orbitários e dos músculos extraoculares está aumentado como resultado de diversas causas, incluindo (1) acentuada infiltração do espaço retro-orbital por células mononucleares, predominantemente células T; (2) edema inflamatório e intumescimento dos músculos extraoculares; (3) acúmulo de componentes da matriz extracelular, especificamente glicosaminoglicanos hidrofílicos como o ácido hialurônico e o sulfato de condroitina; e (4) aumento do número de adipócitos (infiltrado gorduroso). Essas alterações deslocam o globo ocular para a frente, interferindo potencialmente na função dos músculos extraoculares.

Os distúrbios autoimunes da tireoide se estendem através de uma série contínua na qual a doença de Graves, caracterizada pela hiperfunção da tireoide, se situa em um extremo e a doença de Hashimoto, que se manifesta pelo hipotireoidismo, ocupa a outra extremidade. Algumas vezes, o hipertireoidismo pode sobrevir em uma tireoidite de Hashimoto preexistente (*hashitoxicose*), enquanto em outras ocasiões as pessoas com a doença de Graves podem espontaneamente desenvolver hipofunção tireoidiana; ocasionalmente, a tireoidite de Hashimoto e a doença de Graves podem coexistir dentro de um *parentesco* afetado. Não surpreendentemente, há também um elemento de superposição histológica entre os distúrbios tireoidianos autoimunes (mais caracteristicamente, infiltrados celulares linfoides intratireoidianos proeminentes com formação de centros germinativos). Nos dois distúrbios, a frequência de outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, anemia perniciosa, diabetes do tipo 1 e a doença de Addison, está aumentada.

MORFOLOGIA

No caso típico de doença de Graves, a glândula tireoide está aumentada (geralmente de modo simétrico) devido à **hipertrofia e hiperplasia difusas** das células epiteliais foliculares tireoidianas. A glândula geralmente é lisa e macia, e a sua cápsula está intacta. Ao exame microscópico, as células epiteliais foliculares nos casos não tratados são altas, colunares e mais agrupadas do que o habitual. Esse agrupamento frequentemente resulta na formação de pequenas papilas, que se projetam para o lúmen folicular (Fig. 19-9). Essas papilas carecem de centros fibrovasculares, em contraposição com aquelas do carcinoma papilífero. O coloide no interior do lúmen folicular é pálido, com margens recortadas. Os infiltrados linfoides, consistindo predominantemente em células T, com poucas células B e plasmócitos maduros, estão presentes por todo o interstício; os centros germinativos são comuns.

As alterações dos tecidos extratireoidianos incluem hiperplasia linfoide generalizada. Nas pessoas com oftalmopatia, os tecidos da órbita estão edematosos devido à presença de glicosaminoglicanos hidrofílicos. Além disso, há um infiltrado de linfócitos, predominantemente células T. Os músculos da órbita inicialmente estão edematosos, mas podem sofrer fibrose posteriormente no curso da doença. A dermopatia, se presente, se caracteriza pelo espessamento da derme, como resultado da deposição de glicosaminoglicanos e da infiltração linfocitária.

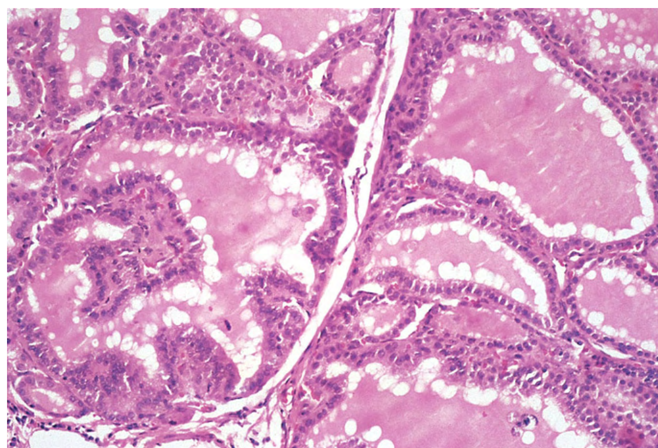


Figura 19-9 Doença de Graves. A tireoide está difusamente hiperplásica. Os folículos estão revestidos por células epiteliais colunares altas que se projetam para o interior dos lumens. Essas células reabsorvem ativamente o coloide nos centros dos folículos, resultando em aspecto recortado nos bordos do coloide.

Características Clínicas

As manifestações clínicas iniciais da doença de Graves incluem aquelas comuns a todas as formas de tireotoxicose (anteriormente descritas), assim como aquelas exclusivamente associadas à doença de Graves: *hiperplasia difusa da tireoide*, *oftalmopatia* e *dermopatia.* O grau de tireotoxicose varia de caso a caso e as alterações relacionadas algumas vezes podem ser menos destacadas do que as outras manifestações da doença. O aumento do fluxo sanguíneo através da glândula hiperativa frequentemente produz um sopro audível. A hiperatividade simpática produz o olhar arregalado e fixo característico, com o atraso palpebral (*lid-lag*). A oftalmopatia da doença de Graves resulta em protrusão anormal do globo ocular (exoftalmia). Os músculos extraoculares frequentemente estão fracos. A exoftalmia pode persistir ou progredir independentemente do tratamento bem-sucedido da tireotoxicose, algumas vezes resultando em lesão corneal. A dermatopatia infiltrativa, ou mixedema pré-tibial, mais comumente envolve a pele que recobre a face anterior da tíbia, onde se manifesta como espessamento e endurecimento escamosos da pele. As lesões cutâneas podem ser pápulas ou nódulos levemente pigmentados e frequentemente apresentam textura em casca de laranja. Os achados laboratoriais na doença de Graves incluem elevação do T_3 e do T_4 livres e redução do TSH sérico. Devido ao estímulo continuado dos folículos tireoidianos pelas TSIs, a captação de iodo radioativo está aumentada e as varreduras com iodo radioativo exibem *captação difusa* do iodo.

RESUMO

Doença de Graves

- A doença de Graves, a causa mais comum de hipertireoidismo endógeno, se caracteriza pela tríade de tireotoxicose, oftalmopatia e dermatopatia.
- A doença de Graves é um distúrbio autoimune provocado por autoanticorpos para o receptor do TSH que simulam a ação desse hormônio, ativando os receptores nas células epiteliais tireoidianas.
- A tireoide na doença de Graves é caracterizada por hipertrofia e hiperplasia difusas dos folículos e infiltrados linfoides; a deposição de glicosaminoglicanos e os infiltrados linfoides são responsáveis pela oftalmopatia e pela dermatopatia.
- As características laboratoriais incluem elevações do T_3 e do T_4 livres séricos e redução do TSH sérico.

BÓCIO DIFUSO E MULTINODULAR

O aumento da tireoide, ou *bócio*, é a manifestação mais comum de doença tireoidiana. *Bócios difusos e multinodulares refletem o comprometimento da síntese de hormônio tireoidiano*, mais frequentemente provocados pela deficiência dietética de iodo. O comprometimento da síntese hormonal tireoidiana leva a uma elevação compensatória do TSH sérico que, por sua vez, provoca a hipertrofia e a hiperplasia das células foliculares tireoidianas e, em última análise, o aumento macroscópico da glândula tireoide. O aumento compensatório da massa funcional da glândula é suficiente para superar a deficiência hormonal, garantindo um estado metabólico *eutireoidiano* na imensa maioria das pessoas afetadas. Se o distúrbio subjacente for suficientemente grave (isto é, um defeito congênito da biossíntese), as respostas compensatórias podem ser inadequadas para superar o comprometimento da síntese hormonal, resultando em *hipotireoidismo com bócio*. O grau de aumento tireoidiano é proporcional ao nível e à duração da deficiência hormonal tireoidiana.

Os bócios podem ser endêmicos ou esporádicos:

- O *bócio endêmico* ocorre em áreas geográficas onde o solo, a água e os suprimentos alimentares contêm pouco iodo. A designação *endêmico* é usada quando os bócios estão presentes em mais de 10% da população em dada região. Essas condições são particularmente comuns nas áreas montanhosas do mundo, incluindo o Himalaia e os Andes. Com a crescente disponibilidade da suplementação dietética com iodo, a frequência e a gravidade do bócio endêmico declinaram significativamente.
- O *bócio esporádico* ocorre menos comumente do que o bócio endêmico. A condição é mais comum em mulheres do que em homens, com um pico de incidência na puberdade ou em adultos jovens, quando ocorre um aumento da demanda fisiológica por T_4. O bócio esporádico pode ser provocado por diversas condições, incluindo a ingestão de substâncias que interferem na síntese hormonal tireoidiana em algum nível, como o excesso de cálcio e de vegetais pertencentes à família Brassicaceae (também denominada Cruciferae) (p. ex., repolho, couve-flor, couve-de-bruxelas, nabo). Em outras situações, o bócio pode resultar de defeitos enzimáticos hereditários que interferem na síntese hormonal tireoidiana (*bócio disormonogênico*). Na maioria dos casos, contudo, a causa do bócio esporádico não é aparente.

MORFOLOGIA

Na maior parte dos casos, a hipertrofia e a hiperplasia das células foliculares tireoidianas induzidas pelo TSH resultam inicialmente em aumento difuso e simétrico da glândula (**bócio difuso**). Os folículos estão revestidos por células colunares agrupadas, que podem se amontoar e formar projeções semelhantes àquelas vistas na doença de Graves. Se o iodo dietético aumentar subsequentemente ou se as demandas por hormônio tireoidiano forem reduzidas, o epitélio folicular estimulado involui para formar uma glândula aumentada, rica em coloide (**bócio coloide).** A superfície de corte da tireoide nesses casos geralmente é marrom, com aspecto um tanto vítreo, e translúcida. Ao exame microscópico, o epitélio folicular pode estar hiperplásico nos estágios iniciais da doença ou achatado e cuboidal durante períodos de involução. O coloide é abundante durante os últimos períodos. Com o tempo, episódios recorrentes de hiperplasia e involução se combinam para produzir aumento mais irregular da tireoide, denominado **bócio multinodular**. Virtualmente todos os bócios difusos de longa duração se convertem em bócios multinodulares. Os bócios multinodulares tipicamente são hormonalmente silenciosos, embora uma minoria (aproximadamente 10% ao longo de 10 anos) possa se manifestar com tireotoxicose secundária ao desenvolvimento de nódulos **autônomos** que produzem hormônio tireoidiano independentemente do estímulo do TSH. Essa condição, conhecida como bócio multinodular tóxico ou **síndrome de Plummer**, não é acompanhada pela oftalmopatia infiltrativa e pela dermatopatia da tireotoxicose associadas à doença de Graves.

Os bócios multinodulares são glândulas multilobuladas, assimetricamente aumentadas, que podem atingir tamanho volumoso. À superfície de corte, nódulos irregulares contendo quantidades variáveis de coloide marrom e gelatinoso são evidentes (Fig. 19-10, A). As lesões mais antigas exibem áreas de fibrose, hemorragia, calcificação e alteração cística. O aspecto microscópico inclui folículos ricos em coloide revestidos por epitélio achatado, inativo e áreas de hipertrofia e hiperplasia epitelial folicular, acompanhados pelas alterações regressivas já mencionadas (Fig. 19-10, B).

Características Clínicas

As características clínicas dominantes do bócio são aquelas provocadas pelos *efeitos de massa* da glândula aumentada. Além do problema cosmético óbvio de uma grande massa no pescoço, os bócios também podem provocar obstrução das vias aéreas, disfagia e compressão dos grandes vasos do pescoço e do tórax superior (na chamada *síndrome da veia cava superior*). Conforme anteriormente afirmado, um nódulo hiperfuncionante (*tóxico*) pode se desenvolver dentro de um bócio de longa duração, resultando em *hipertireoidismo*. A incidência de malignidade nos bócios multinodulares de longa duração é baixa (menos de 5%), mas não é zero, e a preocupação com as malignidades surge com os bócios que demonstram alterações súbitas no seu tamanho ou sintomas associados (p. ex., rouquidão).

NEOPLASIAS DA TIREOIDE

A glândula tireoide dá origem a uma variedade de neoplasias, variando desde adenomas circunscritos, benignos, até carcinomas altamente agressivos, anaplásicos. Do ponto de vista

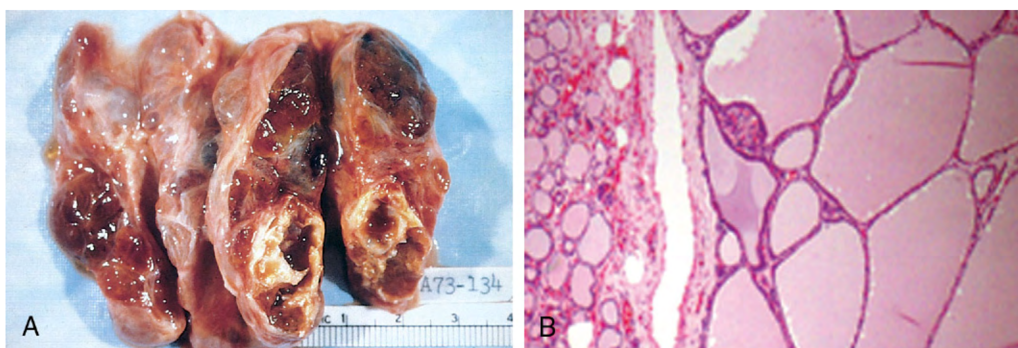


Figura 19-10 Bócio multinodular. **A,** Aspecto macroscópico. A glândula grosseiramente nodular contém áreas de fibrose e de alteração cística. **B,** Microfotografia de uma amostra de nódulo hiperplásico, com parênquima tireoidiano residual comprimido na periferia. Os folículos hiperplásicos contêm "coloide" rosado abundante nos seus lumens. Observe a ausência de cápsula proeminente, uma característica que diferencia essas lesões das neoplasias da tireoide.

(B, Cortesia do Dr. William Westra, Departamento de Patologia, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.)

clínico, a possibilidade de um tumor é a maior preocupação nos pacientes que se apresentam com *nódulos tireoidianos*. Felizmente, a imensa maioria dos nódulos solitários da tireoide prova ser adenomas foliculares ou condições não neoplásicas localizadas (p. ex., um nódulo dominante em bócio multinodular, cistos simples ou focos de tireoidite). Os carcinomas da tireoide, em contrapartida, são raros, sendo responsáveis por menos de 1% dos nódulos solitários da tireoide. Vários critérios clínicos fornecem uma pista relativa à natureza de dado nódulo tireoidiano:

- Os *nódulos solitários*, em geral, mais provavelmente serão neoplásicos do que os nódulos múltiplos.
- Os *nódulos em pacientes mais jovens* mais provavelmente serão neoplásicos do que aqueles em pacientes mais velhos.
- Os *nódulos em homens* mais provavelmente serão neoplásicos do que aqueles nas mulheres.
- História de *radioterapia* na região da cabeça e pescoço está associada a maior incidência de malignidade tireoidiana.
- Os nódulos que captam iodo radioativo nos estudos de imagem (*nódulos quentes*) mais provavelmente serão benignos do que malignos, refletindo células bem diferenciadas.

Essas estatísticas e tendências gerais, contudo, são de pouca significância na avaliação de um paciente em particular, no qual a identificação oportuna da malignidade, ainda que incomum, pode ser salvadora. Em última análise, é a avaliação morfológica de dado nódulo tireoidiano através da aspiração por agulha fina, combinada com o estudo histológico do parênquima tireoidiano cirurgicamente ressecado, que oferece a informação mais definitiva sobre a sua natureza. Esta seção apresenta uma visão geral das principais neoplasias tireoidianas, incluindo os adenomas e carcinomas de diversos tipos.

Adenomas

Os adenomas da tireoide são neoplasias benignas derivadas do epitélio folicular. Como no caso de todas as neoplasias tireoidianas, os adenomas foliculares geralmente são solitários. Com critérios clínicos e morfológicos, eles podem ser difíceis de diferenciar de um nódulo dominante em um bócio multinodular, por exemplo, ou de carcinomas foliculares menos comuns. Embora a imensa maioria dos adenomas seja não funcional, pequena proporção produz hormônios tireoidianos (*adenomas tóxicos*), provocando tireotoxicose clinicamente aparente. Em geral, os adenomas foliculares *não* são precursores dos carcinomas; todavia, alterações genéticas compartilhadas sustentam a possibilidade de que pelo menos um subgrupo de carcinomas foliculares surja em adenomas preexistentes.

PATOGENIA

A via de sinalização do receptor do TSH desempenha um importante papel na patogenia dos adenomas tóxicos. Mutações somáticas ativadoras (com ganho de função) em um ou dois componentes desse sistema de sinalização — ou, mais frequentemente, do gene que codifica o próprio receptor do TSH (TSHR) e, menos comumente, a subunidade α do G_s (GNAS) — permite que as células foliculares secretem hormônio tireoidiano independentemente do estímulo do TSH (autonomia tireoidiana). O resultado dessa superabundância é um hipertireoidismo sintomático, com nódulo tireoidiano "quente" observado nos estudos de imagem. Globalmente, as mutações somáticas na via de sinalização do receptor do TSH parecem estar presentes em pouco mais da metade dos adenomas tóxicos. Não surpreendentemente, essas mutações também são observadas em um subgrupo de nódulos autônomos que dão origem a bócios multinodulares tóxicos, conforme anteriormente descrito. Uma minoria dos adenomas foliculares não funcionantes (menos de 20%) exibe mutações do RAS ou da fosfatidilinositol-3-quinase (PIK3CA), ou são portadores de um gene de fusão *PAX8/PPARG*, todas as quais constituindo alterações genéticas compartilhadas com os carcinomas foliculares. Elas serão discutidas em mais detalhes na seção "Carcinomas".

MORFOLOGIA

O adenoma tireoidiano típico é uma lesão **solitária**, esférica, que comprime a tireoide adjacente não neoplásica. As células neoplásicas estão demarcadas do parênquima adjacente por **uma cápsula bem definida, intacta** (Fig. 19-11, A). **Essas características são importantes no estabelecimento da distinção com os bócios multinodulares**, que contêm múltiplos nódulos na sua superfície de corte (embora o paciente possa se apresentar clinicamente com um nódulo dominante solitário), não demonstrando compressão do parênquima

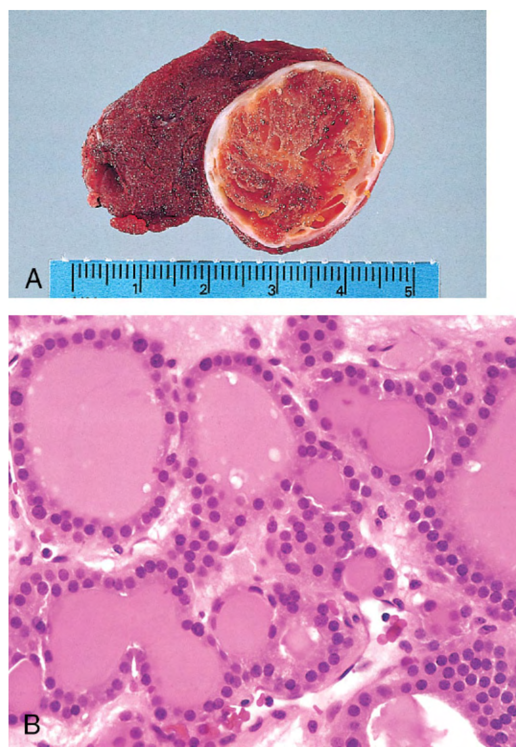


Figura 19-11 Adenoma folicular da tireoide. **A,** Um nódulo solitário bem circunscrito é visível nessa amostra macroscópica. **B,** A microfotografia exibe folículos bem diferenciados semelhantes àqueles do parênquima tireoidiano normal.

tireoidiano adjacente e carecendo de uma cápsula bem formada. Ao exame microscópico, as células constituintes estão dispostas em folículos uniformes que contêm coloide (Fig. 19-11, *B*). Os padrões de crescimento papilífero, se presentes, devem levantar a suspeita de carcinoma papilífero encapsulado (discutido adiante). Ocasionalmente, as células neoplásicas adquirem um citoplasma eosinofílico brilhante (alteração oxifílica ou em células de Hürthle; Fig. 19-12); a apresentação clínica e o comportamento do **adenoma de células de Hürthle** não são diferentes daqueles de um adenoma convencional. Semelhantemente aos tumores endócrinos em outros locais anatômicos, mesmo os adenomas foliculares benignos podem, ocasionalmente, exibir pleomorfismo nuclear focal, atipia e nucléolos proeminentes (**atipia endócrina**); por elas mesmas, essas características não constituem evidência de malignidade. O traço característico dos adenomas foliculares é a presença de uma cápsula bem formada intacta envolvendo o tumor. **A avaliação cuidadosa da integridade da cápsula é, portanto, fundamental na diferenciação entre os adenomas foliculares e os carcinomas foliculares**, que demonstram invasão capsular e/ou vascular.

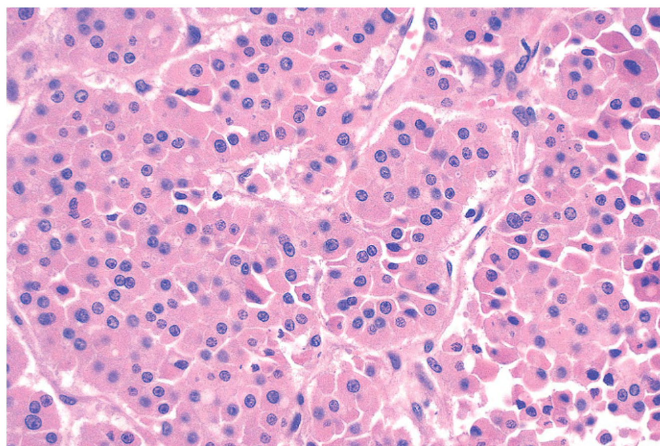


Figura 19-12 Adenoma de células de Hürthle. Nessa imagem de grande aumento, o tumor é composto por células com abundante citoplasma eosinofílico e pequenos núcleos regulares.

(Cortesia da Dra. Mary Sunday, Brigham and Women's Hospital Boston, Massachusetts.)

Características Clínicas

A maior parte dos adenomas da tireoide se manifesta como nódulos indolores, frequentemente descobertos durante um exame físico de rotina. As massas maiores podem produzir sintomas locais, como dificuldade de deglutição. Conforme anteriormente afirmado, as pessoas com adenomas tóxicos podem se apresentar com características de tireotoxicose. Após a injeção de iodo radioativo, a maior parte dos adenomas capta o iodo menos avidamente do que o parênquima tireoidiano normal. Na varredura com radionuclídeos, por conseguinte, os adenomas surgem como nódulos *frios* em relação à glândula tireoide adjacente normal. Os adenomas tóxicos, contudo, surgirão como nódulos *mornos* ou *quentes* na varredura. Até 10% dos nódulos *frios* eventualmente provam ser malignos. Em contrapartida, a malignidade é rara nos nódulos *quentes*. Técnicas essenciais usadas na avaliação pré-operatória dos adenomas suspeitos são a ultrassonografia e a biópsia por aspiração com agulha fina. Devido à necessidade de avaliar a integridade capsular, *o diagnóstico definitivo do adenoma tireoidiano só pode ser feito após exame histológico cuidadoso da amostra ressecada.* Os adenomas suspeitos da tireoide são, consequentemente, removidos cirurgicamente a fim de excluir a malignidade. Os adenomas tireoidianos apresentam excelente prognóstico e não recidivam ou metastatizam.

Carcinomas

Os carcinomas da tireoide são relativamente raros nos Estados Unidos, sendo responsáveis por cerca de 1,5% de todos os cânceres. Predominância feminina foi observada entre os pacientes que desenvolvem carcinoma de tireoide no início e na metade da vida adulta. Em contraposição, os casos que se manifestam na infância ou tardiamente na vida adulta estão igualmente distribuídos entre homens e mulheres. A maior parte dos carcinomas da tireoide (exceto os carcinomas medulares) é derivada do epitélio folicular tireoidiano e, destes, a imensa maioria é composta por lesões bem diferenciadas. Os principais subtipos de carcinoma tireoidiano e as suas frequências relativas são:

- Carcinoma papilífero (responsável por mais de 85% dos casos)
- Carcinoma folicular (5-15% dos casos)
- Carcinoma anaplásico (indiferenciado; menos de 5% dos casos)
- Carcinoma medular (5% dos casos)

Devido às características clínicas e biológicas únicas associadas a cada variante de carcinoma de tireoide, esses subtipos serão descritos separadamente. A seguir apresentamos uma visão geral da patogenia molecular de todos os cânceres tireoidianos.

PATOGENIA

Tanto fatores genéticos quanto ambientais estão implicados na patogenia dos cânceres tireoidianos.

Fatores Genéticos. Eventos moleculares distintos estão envolvidos na patogenia das quatro principais variantes do câncer tireoidiano. Conforme afirmado, os carcinomas medulares não provêm do epitélio folicular. As alterações foliculares nas três malignidades derivadas de células foliculares estão agrupadas ao longo de duas vias oncogênicas: a via da proteína quinase ativada pelo mitógeno (MAP) e a via da fosfatidilinositol-3-quinase (PI-3K)/AKT (Fig. 19-13). Nas células normais, essas vias são transitoriamente ativadas pela vinculação de ligantes do fator de crescimento solúvel ao domínio extracelular do receptor das tirosinoquinases, o que resulta na autofosforilação do domínio citoplasmático do receptor, permitindo a transdução do sinal intracelular. Nos carcinomas tireoidianos, assim como em muitos cânceres sólidos (Capítulo 5), as mutações com ganho de função ao longo de componentes dessas vias levam à ativação constitutiva mesmo na ausência de um ligante, promovendo assim a carcinogênse.

- **Carcinomas papilíferos tireoidianos: a ativação da via da MAP quinase é uma característica da maioria dos carcinomas papilíferos** e pode ocorrer por um de dois mecanismos principais. O primeiro mecanismo envolve rearranjos do *RET* ou do *NTRK1* (receptor 1 da tirosinoquinase neurotrófica), ambos codificando tirosinoquinases do receptor transmembrana, e o segundo mecanismo envolve a ativação de mutações pontuais no *BRAF*, cujo produto é um componente sinalizador intermediário da via da MAP quinase (Fig. 19-13). O gene *RET* normalmente não é expressado nas células foliculares da tireoide. Nos cânceres papilíferos, os rearranjos cromossomais colocam o domínio da tirosina quinase do *RET* sob o controle transcricional de genes que são constitutivamente expressados pelo epitélio tireoidiano. As novas proteínas de fusão que são formadas são conhecidas como RET/PTC (carcinoma papilífero de tireoide), estando presentes em, aproximadamente, 20-40% dos cânceres papilíferos de tireoide. A frequência de rearranjos *RET/PTC* é significativamente mais alta nos cânceres papilíferos que surgem no contexto de exposição à radiação. De modo semelhante, os rearranjos do *NTRK1* estão presentes em 5-10% dos cânceres papilíferos tireoidianos, e as proteínas de fusão resultantes são constitutivamente expressadas nas células tireoidianas, levando à ativação das vias da MAP quinase. Cerca de um terço à metade dos carcinomas papilíferos de tireoide são portadores de uma mutação com ganho de função no gene *BRAF,* que mais comumente é uma troca da valina pelo glutamato no códon 600 ($BRAF^{V600E}$). Uma vez que os rearranjos em cromossomos dos genes *RET* ou *NTRK1* e as mutações do *BRAF* possuem efeitos redundantes sobre o epitélio tireoidiano (os dois mecanismos resultam na ativação da via de sinalização da MAP quinase), os carcinomas papilíferos da tireoide demonstram uma ou outra anomalia molecular, mas não ambas. Os rearranjos *RET/PTC* e as mutações pontuais *BRAF* não são observados nos adenomas ou carcinomas foliculares.
- **Carcinomas tireoidianos foliculares:** Aproximadamente um terço à metade dos carcinomas tireoidianos foliculares são portadores de **mutações na via sinalizadora PI-3K/AKT,** resultando na ativação constitutiva dessa via oncogênica. Esse subgrupo de tumores inclui aqueles com mutações pontuais com ganho de função do *RAS* e do *PIK3CA,* aqueles com amplificação do *PIK3CA* e aqueles com mutações com perda de função do *PTEN*, um gene supressor tumoral e regulador negativo dessa via. O aumento progressivo da prevalência das mutações *RAS* e *PIK3CA* de adenomas foliculares benignos a carcinomas foliculares e carcinomas anaplásicos sugere histogênese compartilhada e uma evolução molecular entre esses tumores derivados de células foliculares. Uma translocação característica (2;3) (q13;p25) foi descrita em um terço à metade dos carcinomas foliculares. Essa translocação cria um gene de fusão composto por porções do *PAX8*, um gene *homeobox* pareado que é importante para o desenvolvimento tireoidiano, e o gene do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (*PPARG*), cujo produto genético é um receptor hormonal nuclear implicado na diferenciação celular terminal. Menos de 10% dos adenomas foliculares são portadores dos **genes de fusão *PAX8/PPARG,*** e até o momento eles não foram documentados em outras neoplasias tireoidianas.
- **Carcinomas anaplásicos:** São tumores altamente agressivos e letais que surgem *de novo* ou, mais comumente, por **desdiferenciação** de um carcinoma papilífero ou folicular bem diferenciado. As alterações moleculares presentes nos carcinomas anaplásicos incluem aquelas também observadas em carcinomas bem diferenciados (p. ex., mutações *RAS* ou *PIK3CA*), embora em taxa significativamente mais alta, sugerindo que a presença dessas mutações possa predispor as neoplasias tireoidianas existentes a se transformarem. Outras situações genéticas comuns, como a inativação do *TP53*, estão essencialmente restritas aos carcinomas anaplásicos e também podem se relacionar ao seu comportamento agressivo.
- **Carcinomas medulares da tireoide:** Ao contrário dos subtipos anteriormente descritos, essas neoplasias

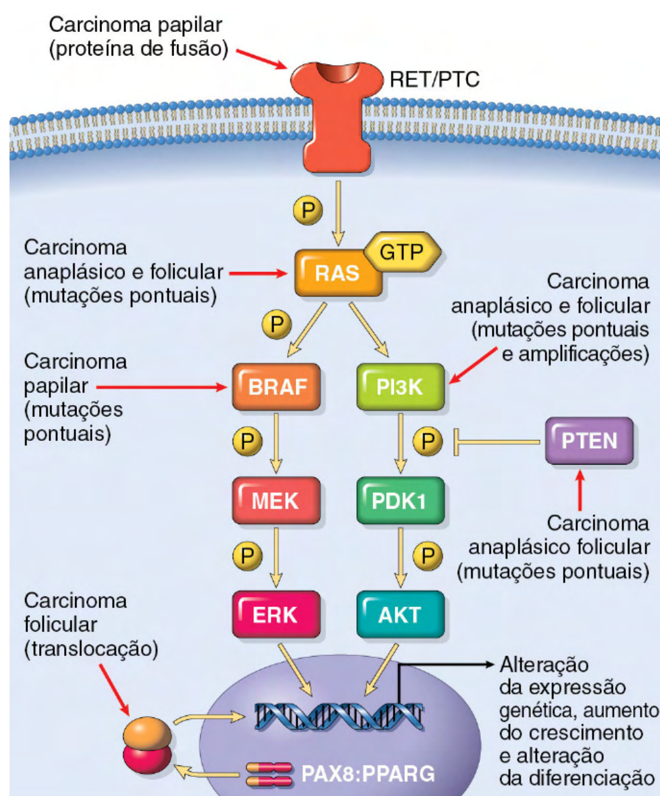


Figura 19-13 Alterações genéticas nas malignidades derivadas de células foliculares da glândula tireoide.

provêm das células C parafoliculares, e não do epitélio folicular. Os carcinomas tireoidianos medulares familiais ocorrem na neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 (MEN-2; ver adiante) e estão associadas a **mutações na linhagem germinativa do proto-oncogene *RET*** que levam à ativação constitutiva do receptor. As mutações *RET* também são observadas em, aproximadamente, metade dos cânceres medulares não familiais da tireoide (esporádicos). Os rearranjos cromossômicos envolvendo o *RET*, como as translocações *RET/PTC* descritas nos cânceres papilares, não são observados nos carcinomas medulares.

Fatores Ambientais. O principal fator de risco predisponente para o câncer tireoidiano é a exposição à **radiação ionizante**, particularmente durante as primeiras duas décadas de vida. Em consonância com esse achado, houve acentuado aumento da incidência de carcinomas papilíferos entre as crianças expostas à radiação ionizante após o desastre nuclear de Chernobyl em 1986. A **deficiência de iodo dietético** (e, por extensão, uma associação com o bócio) está vinculada a uma frequência mais alta de carcinomas foliculares.

Carcinoma Papilífero

Conforme anteriormente mencionado, os carcinomas papilíferos representam a forma mais comum de câncer tireoidiano. Esses tumores podem ocorrer em qualquer idade, sendo responsáveis pela imensa maioria dos carcinomas tireoidianos associados à exposição prévia à radiação ionizante.

MORFOLOGIA

Os carcinomas papilíferos podem se manifestar como lesões solitárias ou multifocais no interior da tireoide. Em alguns casos, podem ser bem circunscritas e mesmo encapsuladas. Em outros casos, podem infiltrar o parênquima adjacente com margens mal definidas. As lesões podem conter áreas de fibrose e calcificação, e frequentemente são císticas. À superfície de corte, podem parecer granulares, algumas vezes contendo focos papilares grosseiramente discerníveis (Fig. 19-14, A). O diagnóstico definitivo de carcinoma papilífero só pode ser feito após o exame microscópico. Na prática atual, **o diagnóstico do carcinoma papilífero se baseia nas características nucleares** mesmo na ausência de arquitetura papilífera. Os núcleos das células do carcinoma papilífero contêm cromatina muito finamente dispersa, que confere **aspecto opticamente claro**, dando origem à designação de núcleos **em vidro fosco ou em "olho da órfã Annie"** (Fig. 19-14, C e D). Além disso, as invaginações do citoplasma podem dar origem ao surgimento de inclusões intranucleares (por isso, a designação de **pseudoinclusões**) nas secções transversais. **Arquitetura papilífera** é comum (Fig. 19-14, B); ao contrário das lesões papilíferas hiperplásicas observadas na doença de Graves, as papilas neoplásicas apresentam eixos fibrovasculares densos. Estruturas calcificadas concentricamente

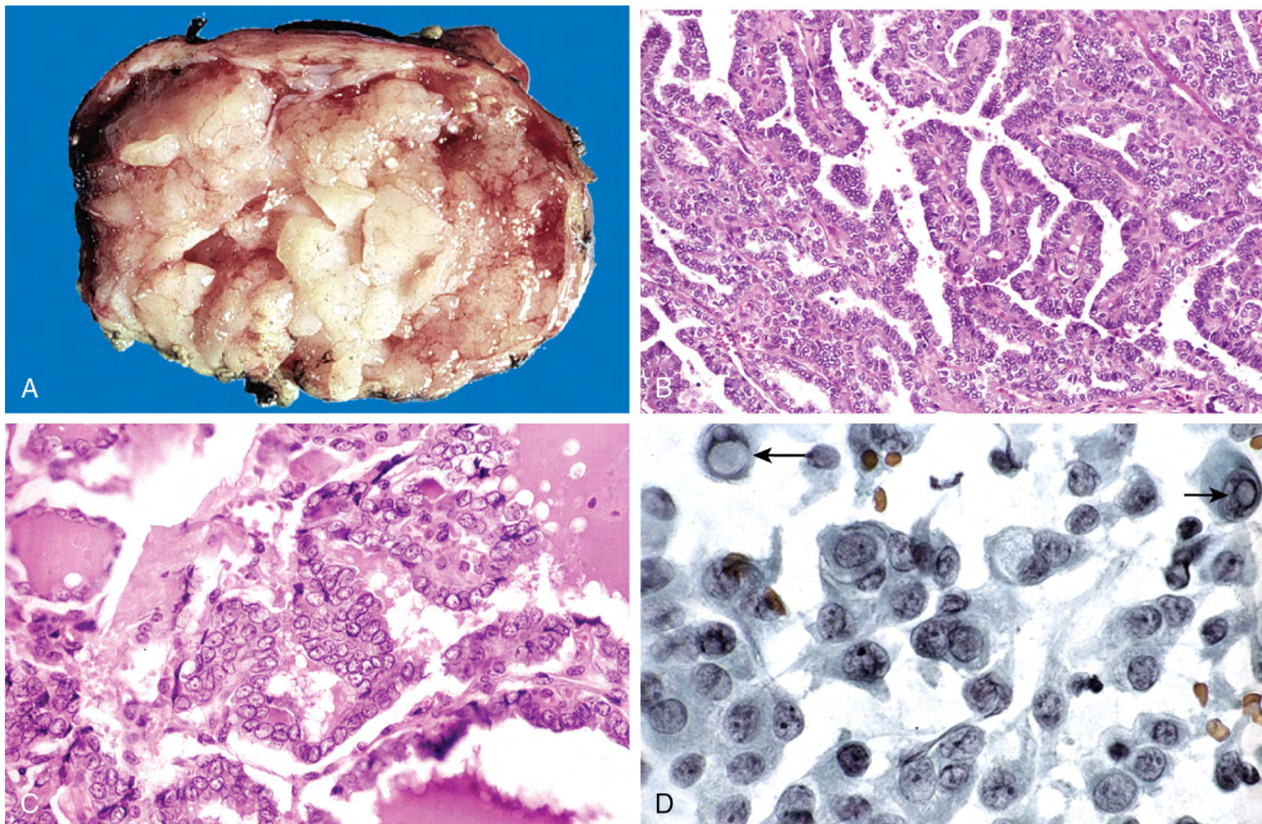


Figura 19-14 Carcinoma papilar da tireoide. **A–C**, Carcinoma papilar com estruturas papilares macroscopicamente discerníveis. Nesse exemplo em particular, papilas bem formadas (**B**) estão revestidas por células com núcleos de aspecto vazio característicos, algumas vezes denominados núcleos em "olho da órfã Annie" em vidro fosco" (**C**). **D,** Células obtidas através de aspiração por agulha fina de um carcinoma papilar. As inclusões intranucleares características são visíveis em algumas das células aspiradas (*setas*).
(Cortesia do Dr. S. Gokasalan, Departamento de Patologia, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, Texas.)

denominadas **corpos de psamoma** frequentemente estão presentes no interior das papilas. Os focos de permeação linfática por células tumorais estão frequentemente presentes, mas a invasão dos vasos sanguíneos é relativamente rara, particularmente nas lesões menores. As metástases para linfonodos cervicais têm a sua ocorrência estimada em cerca da metade dos casos. Existe mais de uma dúzia de variantes do carcinoma papilífero de tireoide, mas a mais comum é composta predominante ou exclusivamente por folículos (**variante folicular** do carcinoma da tireoide). A variante folicular mais frequentemente é encapsulada e está associada a incidência mais baixa de metástases para os linfonodos e de extensão extratireoidiana do que é típico para os carcinomas papilíferos convencionais.

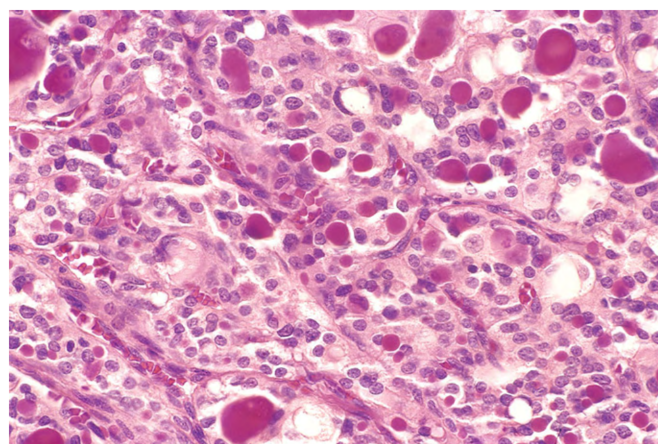


Figura 19-15 Carcinoma folicular da tireoide. Pequena parte dos lumens glandulares contém coloide identificável.

Características Clínicas

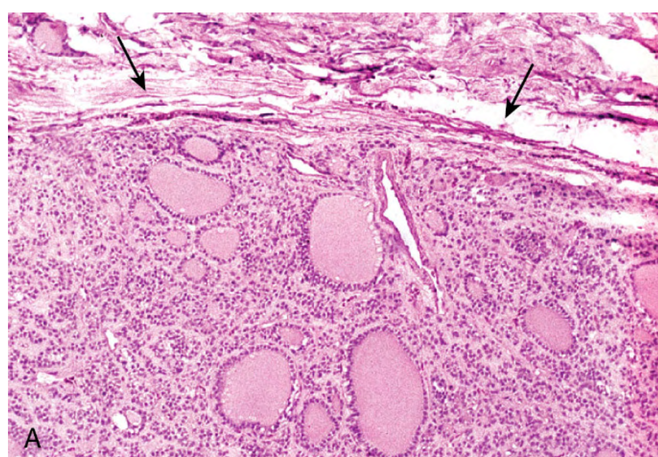
Os carcinomas papilíferos são tumores não funcionantes, de modo que se manifestam mais frequentemente como massa indolor no pescoço ou no interior da tireoide, ou como metástase em linfonodo cervical. Um diagnóstico pré-operatório geralmente pode ser estabelecido através da aspiração com agulha fina com base nas características nucleares descritas anteriormente. Os carcinomas papilíferos são lesões indolentes, com taxas de sobrevida de 10 anos de mais de 95%. De interesse, a presença de metástases nodulares cervicais isoladas não parece ter influência significativa sobre o prognóstico geralmente bom dessas lesões. Em uma minoria dos pacientes, metástases hematogênicas estão presentes no momento do diagnóstico, mais comumente no pulmão. A sobrevida de longo prazo dos pacientes com câncer papilífero de tireoide depende de diversos fatores, incluindo idade (em geral, o prognóstico é menos favorável entre os pacientes com mais de 40 anos), presença de extensão extratireoidiana e de metástases a distância (estágio).

Carcinoma Folicular

Os carcinomas foliculares são responsáveis por 5-15% dos cânceres tireoidianos primários. Eles são mais comuns nas mulheres (ocorrendo em uma proporção de 3:1) e se manifestam em idade mais avançada do que aquela típica para os carcinomas papilíferos, com pico de incidência entre as idades de 40-60 anos. O carcinoma folicular é mais frequente nas áreas com deficiência dietética de iodo (sendo responsáveis por 25-40% dos cânceres de tireoide), enquanto a sua incidência foi reduzida ou permaneceu estável nas áreas do mundo suficientes em iodo.

MORFOLOGIA

Ao exame microscópico, a maior parte dos carcinomas foliculares é composta por células bem uniformes formando pequenos folículos, que lembram a tireoide normal (Fig. 19-15); em outros casos, a diferenciação folicular pode ser menos aparente. Como nos adenomas foliculares, variantes de células de Hürthle dos carcinomas foliculares podem ser observadas. Os carcinomas foliculares podem ser **amplamente invasivos**, infiltrando o parênquima tireoidiano e os tecidos conjuntivos extratireoidianos, ou **minimamente invasivos**. Este último tipo se caracteriza por lesões nitidamente demarcadas que podem ser impossíveis de diferenciar dos adenomas foliculares ao exame macroscópico. **Essa diferenciação exige coleta extensiva de amostras histológicas da interface cápsula tumoral–tireoide, a fim de excluir a invasão capsular e/ou vascular** (Fig. 19-16). Conforme anteriormente mencionado,



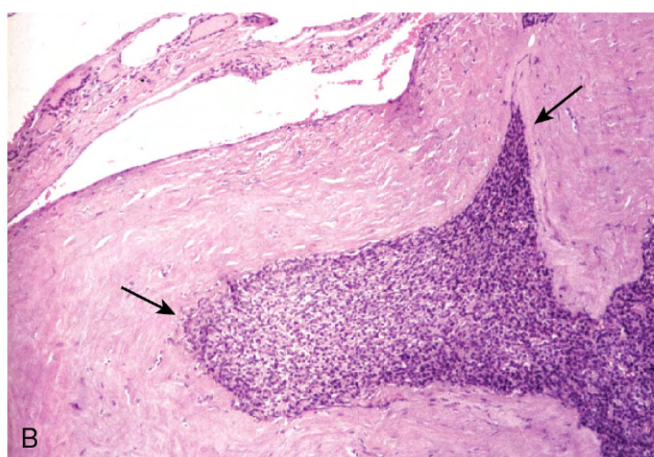


Figura 19-16 Invasão capsular no carcinoma folicular. A avaliação da integridade da cápsula é fundamental para a diferenciação entre os adenomas foliculares e os carcinomas foliculares. **A,** Nos adenomas, uma cápsula fibrosa, geralmente fina, mas ocasionalmente mais proeminente, circunda os folículos neoplásicos e nenhuma invasão capsular é observada (*setas*); o parênquima tireoidiano normal comprimido geralmente está presente externo à cápsula (*em cima*). **B,** Em contraposição, os adenomas foliculares demonstram invasão capsular (*setas*) que é mínima, como nesse caso, ou ampla, com extensão para as estruturas locais do pescoço.

as lesões foliculares nas quais as características nucleares são típicas dos carcinomas papilíferos devem ser consideradas variantes foliculares dos cânceres papilíferos.

Características Clínicas

Os carcinomas foliculares se manifestam mais frequentemente como *nódulos tireoidianos frios*. Em casos raros, eles podem ser hiperfuncionantes. Essas neoplasias tendem a metatastizar através da corrente sanguínea (*disseminação hematogênica*) para os pulmões, ossos e fígado. Ao contrário dos carcinomas papilíferos, as metástases para linfonodos regionais são raras. Até a metade dos pacientes com carcinomas amplamente invasivos sucumbe à sua doença em um intervalo de 10 anos, enquanto menos de 10% dos pacientes com carcinomas foliculares minimamente invasivos evoluem para o óbito dentro desse mesmo intervalo de tempo. Os carcinomas foliculares são tratados com a excisão cirúrgica. As metástases bem diferenciadas podem captar iodo radioativo, que pode ser usado para identificá-las e realizar a ablação dessas lesões. Uma vez que as lesões bem diferenciadas podem ser estimuladas pelo TSH, os pacientes geralmente são colocados em um regime de administração de hormônio tireoidiano após a cirurgia para suprimir o TSH endógeno.

Carcinoma Anaplásico

Os carcinomas anaplásicos são tumores indiferenciados do epitélio folicular tireoidiano, responsáveis por menos de 5% dos tumores tireoidianos. Eles são agressivos, com taxa de mortalidade que se aproxima de 100%. Os pacientes com carcinoma anaplásico são mais idosos do que aqueles com outros tipos de câncer tireoidiano, com média etária de 65 anos. Aproximadamente um quarto dos pacientes com cânceres anaplásicos tireoidianos apresenta história pregressa de carcinoma tireoidiano bem diferenciado e outro quarto é portador de tumor bem diferenciado concomitante na amostra ressecada.

MORFOLOGIA

Os carcinomas anaplásicos se manifestam como massas volumosas que tipicamente crescem rapidamente além da cápsula tireoidiana para as estruturas adjacentes do pescoço. Ao exame microscópico, essas neoplasias são compostas por células altamente anaplásicas, que podem assumir qualquer de diversos padrões histológicos, incluindo aqueles preenchidos por:

- Grandes células pleomórficas gigantes
- Células fusiformes com aspecto sarcomatoso
- Lesões mistas de células fusiformes e gigantes

Os focos de diferenciação papilar ou folicular podem estar presentes em alguns tumores, sugerindo a origem a partir de um carcinoma bem diferenciado.

Características Clínicas

Os carcinomas anaplásicos crescem com extrema agressividade, independentemente do tratamento. As metástases para locais distantes são comuns, mas na maior parte dos casos o óbito ocorre em menos de um ano como resultado do crescimento agressivo local e do comprometimento das estruturas vitais do pescoço.

Carcinoma Medular

Os carcinomas medulares da tireoide são neoplasias neuroendócrinas derivadas das células parafoliculares, ou células C, da tireoide. Assim como as células C normais, os carcinomas medulares secretam calcitonina, cuja medida desempenha um importante papel no diagnóstico de acompanhamento pós-operatório na avaliação dos pacientes. Em alguns casos, as células tumorais elaboram outros hormônios peptídicos, como a somatostatina, a serotonina e o peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Os carcinomas medulares surgem *esporadicamente* em cerca de 70% dos casos. Os 30% restantes são casos *familiais* que ocorrem no contexto da síndrome NEM 2A ou 2B, ou carcinoma medular familial da tireoide sem síndrome NEM associada, como será discutido adiante. Deve ser observado que tanto as formas medulares esporádicas quanto as familiais demonstram mutações *RET* ativadoras. Os carcinomas medulares esporádicos, assim como os casos familiares, sem síndrome NEM associada, ocorrem em adultos, com pico de incidência na quinta e sexta décadas. Os casos associados à NEM-2A ou à NEM-2B, ao contrário, foram descritos em pacientes mais jovens, incluindo crianças.

MORFOLOGIA

Os carcinomas medulares podem surgir como nódulo solitário ou se manifestar como lesões múltiplas envolvendo os dois lobos da tireoide. A **multicentricidade** é particularmente comum nos casos familiais. As lesões maiores frequentemente contêm áreas de necrose e hemorragia, podendo se estender através da cápsula tireoidiana. Ao exame microscópico, os carcinomas medulares são compostos por células poligonais a fusiformes, que podem formar ninhos, trabéculas ou mesmo folículos. Os **depósitos amiloides**, derivados de moléculas alteradas de calcitonina, estão presentes no estroma adjacente em muitos casos (Fig. 19-17) e constituem uma característica distintiva. A calcitonina é prontamente demonstrável tanto no interior do citoplasma das células tumorais como no amiloide estromal através de métodos imuno-histoquímicos. A microscopia eletrônica revela número variável de grânulos elétron-densos intracitoplasmáticos envoltos por membrana (Fig. 19-18). Uma das características peculiares dos carcinomas medulares familiais é a presença de **hiperplasia multicêntrica das células C** no parênquima tireoidiano circundante, característica que, acredita-se, representa lesões precursoras a partir das quais o carcinoma medular se origine.

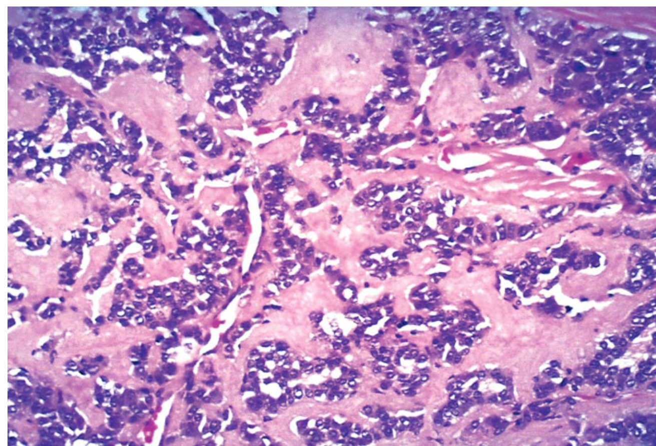


Figura 19-17 Carcinoma medular da tireoide. Esses tumores tipicamente contêm amiloide, visível aqui como material extracelular homogêneo, derivado de moléculas de calcitonina secretadas pelas células neoplásicas.

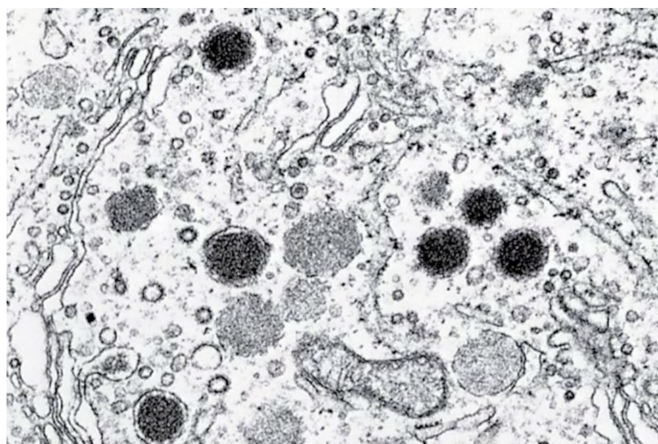


Figura 19-18 Microfotografia eletrônica do carcinoma medular da tireoide. Essas células contêm grânulos secretórios envoltos por membrana, que são locais de armazenamento de calcitonina e outros peptídeos. (Aumento original 30.000×).

Características Clínicas

Nos casos esporádicos, o carcinoma medular mais frequentemente se manifesta como massa no pescoço, algumas vezes associada a efeitos compressivos, como disfagia ou rouquidão. Em alguns casos, as manifestações iniciais são provocadas pela secreção de um hormônio peptídico (p. ex., diarreia provocada pela secreção de VIP). A triagem de parentes do paciente em busca de níveis elevados de calcitonina ou de mutações *RET* permite a detecção precoce de tumores em casos familiais. Conforme discutido no final deste capítulo, a todos os parentes de NEM-2 portadores de mutações *RET* é oferecida tireoidectomia profilática para impedir o desenvolvimento de carcinomas medulares da tireoide; frequentemente, o único achado histológico na tireoide ressecada desses portadores assintomáticos é a presença de hiperplasia das células C ou pequenos carcinomas *micromedulares*. Estudos recentes demonstraram que mutações *RET* específicas se correlacionam com comportamento agressivo nos carcinomas medulares.

RESUMO

Neoplasias da Tireoide

- A maior parte das neoplasias tireoidianas se manifesta como *nódulos tireoidianos solitários*, mas apenas 1% dos nódulos tireoidianos são neoplásicos.
- Os *adenomas foliculares* são as neoplasias tireoidianas benignas mais comuns, enquanto o carcinoma papilífero é a malignidade mais comum.
- Múltiplas vias genéticas estão envolvidas na *carcinogênense tireoidiana*. Algumas das anomalias genéticas muito características dos cânceres tireoidianos incluem a fusão *PAX8/PPARG* (no carcinoma folicular), rearranjos cromossômicos envolvendo o oncogene *RET* (nos carcinomas papilíferos) e as mutações *RET* (nos carcinomas medulares).
- Os *adenomas e carcinomas foliculares* são compostos por células epiteliais foliculares bem diferenciadas; os últimos são diferenciados pela evidência de invasão capsular e/ou vascular.
- Os *carcinomas papilíferos* são identificados com base nas características nucleares (núcleos em vidro fosco, pseudoinclusões) mesmo na ausência de papilas. Essas neoplasias tipicamente se metastatizam através dos linfáticos, mas o prognóstico é excelente.
- Acredita-se que os *carcinomas anaplásicos* provenham da desdiferenciação de neoplasias mais diferenciadas. Eles são cânceres altamente agressivos e uniformemente letais.
- Os *cânceres medulares* são neoplasias não epiteliais provenientes das células C parafoliculares, podendo ocorrer em contextos esporádicos (70%) ou familiares (30%). A multicentricidade e a hiperplasia das células C são características dos casos familiais. Os depósitos amiloides constituem um achado histológico característico.

GLÂNDULAS PARATIREOIDES

As glândulas paratireoides derivam das bolsas faríngeas em desenvolvimento que também dão origem ao timo. Normalmente, elas se localizam em íntima proximidade com os polos superior e inferior de cada lobo tireoidiano, mas podem ser encontradas em qualquer lugar ao longo do trajeto de descida das bolsas faríngeas, incluindo a bainha carotídea e o timo, assim como em outros locais do mediastino anterior. A maior parte da glândula é composta por *células principais*. À coloração pela hematoxilina e eosina (H&E), as células principais variam de rosa-claro a rosa-escuro, dependendo do seu conteúdo de glicogênio. Elas contêm grânulos secretórios de *paratormônio* (PTH). As *células oxífilas* são encontradas por toda a paratireoide normal isoladamente ou em pequenos aglomerados. Elas são ligeiramente maiores do que as células principais, possuem citoplasma acidófilo e estão abarrotadas de mitocôndrias. *A atividade das glândulas paratireoides é controlada pelo nível de cálcio livre (ionizado) na corrente sanguínea e não por hormônios tróficos secretados pelo hipotálamo e pela hipófise.* Normalmente, os níveis reduzidos de cálcio livre estimulam a síntese e secreção do PTH, com os seguintes efeitos:

- Aumento da reabsorção tubular renal de cálcio
- Aumento da excreção urinária de fosfato, reduzindo, assim, os níveis séricos de fosfato (uma vez que o fosfato se liga ao cálcio ionizado)
- Aumento da conversão de vitamina D para a sua forma ativa nos rins, o que, por sua vez, aumenta a reabsorção gastrointestinal de cálcio
- Intensificação da atividade osteoclástica (isto é, reabsorção óssea, liberando, assim, cálcio ionizado), mediada indiretamente pela promoção da diferenciação das células progenitoras dos osteoclastos em osteoclastos maduros.

O resultado final dessas atividades é o aumento no nível de cálcio livre, o que inibe ainda mais a secreção de PTH. As anormalidades das paratireoides incluem tanto a hiperfunção quanto

a hipofunção. *Os tumores das glândulas paratireoides, ao contrário dos tumores tireoidianos, geralmente chamam a atenção devido à secreção excessiva de PTH, e não pelos efeitos de massa.*

HIPERPARATIREOIDISMO

O hiperparatireoidismo ocorre em duas formas principais, a *primária* e a *secundária*, e, menos comumente, como hiperparatireoidismo *terciário*. A primeira condição representa uma produção excessiva autônoma e espontânea de PTH, enquanto as duas últimas ocorrem como fenômeno secundário em pacientes com insuficiência renal crônica.

Hiperparatireoidismo Primário

O hiperparatireoidismo primário é um distúrbio endócrino comum e importante causa de *hipercalcemia.* Houve um drástico aumento na detecção de casos na última metade do século passado, principalmente como resultado da inclusão rotineira dos ensaios para o cálcio nos exames para uma diversidade de condições clínicas que levam um paciente ao hospital. A frequência de ocorrência das diversas lesões paratireoidianas subjacentes à hiperfunção é a seguinte:

- Adenoma — 85- 95%
- Hiperplasia primária (difusa ou nodular) — 5-10%
- Carcinoma paratireoidiano — 1%

Em mais de 95% dos casos, o hiperparatireoidismo primário é provocado por adenoma paratireoidiano esporádico ou hiperplasia esporádica. Os defeitos genéticos identificados no *hiperparatireoidismo primário familiar* incluem as síndromes de neoplasia endócrina múltipla, especificamente NEM-1 e NEM-2. A *hipercalcemia hipocalciúrica familiar* é causa rara de hiperparatireoidismo, provocada por mutações inativadoras do gene do receptor sensor de cálcio nas células paratireoidianas, levando a uma secreção constitutiva de PTH.

PATOGENIA

Conquanto os detalhes das alterações genéticas nos tumores paratireoidianos esporádicos estejam além do escopo desta discussão, as anomalias em dois genes específicos estão comumente associadas a esses tumores:

- **Inversões do gene DI da ciclina:** A ciclina DI é um regulador positivo do ciclo celular. Uma **inversão cromossômica** no cromossomo 11 resulta na relocação do gene *ciclina D1* (normalmente em 11 q), de modo que ele fica posicionado adjacente à região 5′ franqueadora do gene do *PTH* (em 11p), levando a uma expressão anormal da proteína ciclina D1 e a um aumento da proliferação. Entre 10-20% dos adenomas apresentam esse defeito genético clonal. Além disso, a ciclina D1 é excessivamente expressa em aproximadamente 40% dos adenomas paratireoidianos, sugerindo que outros mecanismos que não a inversão do gene da *ciclina D1* possam levar a esse excesso de expressão.
- **Mutações NEMI:** Aproximadamente 20-30% dos tumores paratireoidianos não associados à síndrome NEM-1 apresentam mutações em ambas as cópias do gene *NEM* (ver adiante). O espectro das mutações *NEM-1* em tumores esporádicos é virtualmente idêntico àquele dos adenomas paratireoidianos familiares.

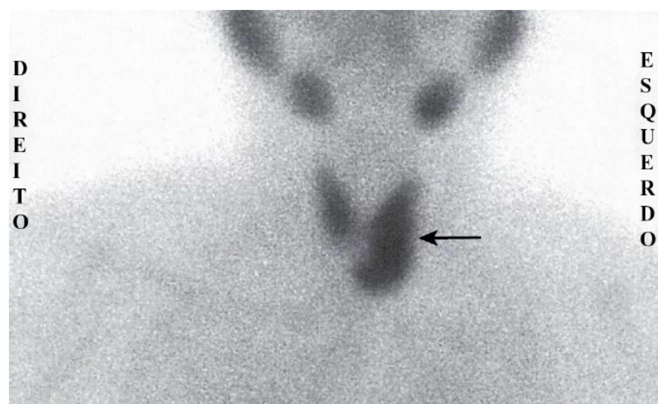


Figura 19-19 Varredura com o radionuclídeo tecnécio-99 demonstrando uma área de aumento da captação correspondendo à glândula paratireoide inferior esquerda (*seta*). Esse provou ser um adenoma paratireoidiano. A cintigrafia pré-operatória é útil na diferenciação entre os adenomas e a hiperplasia paratireoidiana, na qual mais de uma glândula demonstrará aumento da captação.

MORFOLOGIA

As alterações morfológicas observadas no hiperparatireoidismo primário incluem as das glândulas paratireoides, assim como as de outros órgãos afetados por níveis elevados de cálcio. Em 75-80% dos casos, uma das paratireoides abriga um **adenoma** solitário que, como as paratireoides normais, pode estar situado em íntima proximidade com a glândula paratireoide ou em um sítio ectópico (p. ex., o mediastino). O adenoma paratireoidiano típico é um nódulo bem circunscrito, macio, acastanhado, recoberto por uma cápsula delicada. **Por definição, os adenomas paratireoidianos estão quase invariavelmente confinados a glândulas únicas** (Fig. 19-19), e as glândulas remanescentes possuem tamanho normal ou estão um tanto contraídas, como resultado da inibição por *feedback* pelo cálcio sérico elevado. A maioria dos adenomas de paratireoide pesa entre 0,5-5 g. Ao exame microscópico, os adenomas de paratireoide são compostos predominantemente por células principais (Fig. 19-20). Na maior parte dos casos, no mínimo uns poucos ninhos de grandes células oxífilas também estão presentes. Uma orla de tecido paratireoidiano não neoplásico comprimido, geralmente separado por uma cápsula fibrosa, está frequentemente visível na borda do adenoma. Esse achado constitui um controle interno útil, uma vez que as células principais do adenoma são maiores e exibem maior variabilidade do tamanho nuclear do que é típico para as células principais normais. As células com núcleos bizarros e pleomórficos são frequentemente observadas dentro dos adenomas (a chamada **atipia endócrina**) e não devem ser tomadas como sinal de malignidade. As figuras mitóticas são raras. Ao contrário do parênquima tireoidiano normal, o tecido adiposo é imperceptível no interior dos adenomas.

A hiperplasia tireoidiana é tipicamente um processo multiglandular. Em alguns casos, contudo, o aumento pode ser grosseiramente aparente em apenas uma ou duas glândulas, complicando a diferenciação entre hiperplasia e adenoma. O peso combinado de todas as glândulas excede 1 g, sendo frequentemente menor. Microscopicamente, o padrão mais comumente observado é o de hiperplasia das células principais, que pode envolver as glândulas em um padrão difuso ou multinodular. Menos comumente, as células constituintes contêm

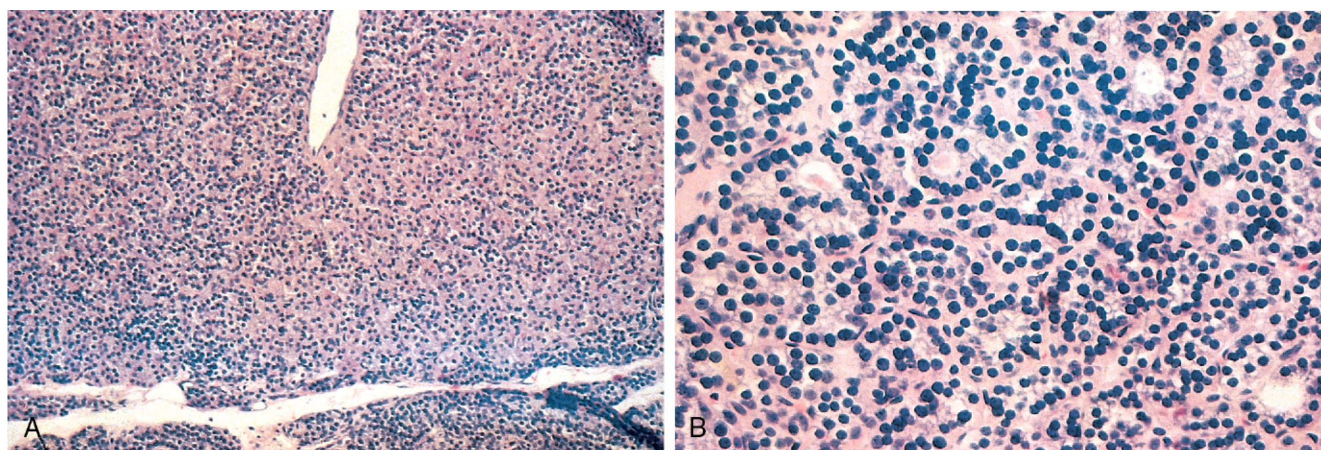


Figura 19-20 Adenoma paratireoidiano de células principais. **A,** Nessa imagem de pequeno aumento, um adenoma solitário está claramente destacado da glândula residual abaixo. **B,** Detalhe em grande aumento exibe leve variação do tamanho nuclear e tendência para a formação folicular, mas sem anaplasia.

citoplasma claro abundante como consequência do acúmulo de glicogênio — uma condição denominada "hiperplasia de células em águas claras". Como no caso dos adenomas, a gordura estromal é imperceptível com focos de hiperplasia.

Os **carcinomas de paratireoide** podem ser lesões circunscritas difíceis de diferenciar dos adenomas ou podem ser claramente invasivos. Esses tumores aumentam uma glândula paratireoide e consistem em massas irregulares branco-acinzentadas que às vezes excedem 10 g de peso. As células geralmente são uniformes e se assemelham às células paratireoidianas normais. Elas estão dispostas em padrões nodulares ou trabeculares com densa cápsula fibrosa confinando a massa. Existe concordância geral de que **um diagnóstico de carcinoma baseado em detalhes citológicos é incerto, e a invasão dos tecidos circundantes e as metástases são o único critério definitivo.** A recidiva local ocorre em um terço dos casos, e a disseminação mais distante ocorre em outro terço.

As **alterações morfológicas em outros órgãos** que merecem menção especial são encontradas no esqueleto e nos rins. As **alterações esqueléticas** incluem aumento da atividade osteoclástica, que resulta em erosão da matriz óssea e mobilização dos sais de cálcio, particularmente nas metáfises dos ossos tubulares longos. A reabsorção óssea é acompanhada por aumento da atividade osteoblástica e da formação de novas trabéculas ósseas. Nos casos mais graves, o córtex está grosseiramente adelgaçado e a medula óssea contém quantidade aumentada de tecido fibroso acompanhado por focos de hemorragia e cistos (**osteíte fibrosa cística**; Capítulo 20). Agregados de osteoclastos, células gigantes reativas e restos hemorrágicos ocasionalmente formam massas que podem ser confundidas com neoplasias (**tumores pardos** do hiperparatireoismo). A hipercalcemia induzida pelo PTH favorece a formação de cálculos do trato urinário (nefrolitíase), assim como a calcificação do interstício e dos túbulos renais (nefrocalcinose). A calcificação metastática, secundária à hipercalcemia, também pode ser observada em outros locais, incluindo estômago, pulmões, miocárdio e vasos sanguíneos.

Características Clínicas

O hiperparatireoidismo primário normalmente é uma doença de adultos, sendo muito mais comum em mulheres do que em homens (proporção entre os gêneros de quase 4:1). *A manifestação mais comum do hiperparatireoidismo primário é o aumento do cálcio ionizado sérico.* De fato, o hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de *hipercalcemia clinicamente silenciosa.* Devemos ressaltar que outras condições também podem produzir hipercalcemia (Tabela 19-4). A causa mais comum de hipercalcemia clinicamente aparente em adultos são as síndromes paraneoplásicas associadas à *malignidade* e a metástases ósseas (Capítulo 5). O prognóstico para pacientes com hipercalcemia associada à malignidade é ruim porque ela frequentemente ocorre nos cânceres avançados. Nas pessoas com hipercalcemia provocada pela hiperfunção paratireoidiana, o PTH sérico está inapropriadamente elevado, enquanto o PTH sérico é baixo a indetectável naqueles com hipercalcemia provocada por doenças não paratireoidianas, incluindo a malignidade. Outras alterações laboratoriais relacionadas ao excesso de PTH incluem a hipofosfatemia e o aumento da excreção urinária de cálcio e fosfato.

Tabela 19-4 Causas de Hipercalcemia

PTH Aumentado	PTH Diminuído
Hiperparatireoidismo	Hipercalcemia da malignidade
Primário (adenoma > hiperplasia)*	Metástases osteolíticas
Secundário†	Mediado pela PTH-rP
Terciário	Toxicidade pela vitamina D
Hipercalcemia hipercalciúrica familiar	Imobilização
	Fármacos (diuréticos tiazídicos)
	Doenças granulomatosas (sarcoidose)

PTH, paratormônio; PTH-rP, proteína relacionada ao PTH.
*O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum hipercalcemia.
A malignidade é a causa mais comum de hipercalcemia *sintomática*. O hiperparatireoidismo primário e a malignidade são responsáveis, em conjunto, por quase 90% dos casos de hipercalcemia.
†O hiperparatireoidismo secundário e o terciário estão mais comumente associados a insuficiência renal progressiva.

O hiperparatireoidismo primário tradicionalmente tem sido associado a uma constelação de sintomas que incluem "ossos doloridos, cálculos renais, ruídos abdominais e lamentos psíquicos". A dor, secundária às fraturas dos ossos enfraquecidos pela osteoporose ou pela osteíte fibrosa cística e resultante dos cálculos renais, com uropatia obstrutiva, constituiu, em certa época, uma manifestação proeminente do hiperparatireoidismo primário. Uma vez que o cálcio sérico é hoje rotineiramente dosado na avaliação da maior parte dos pacientes que precisam de exames de sangue para condições não relacionadas, o hiperparatireoidismo clinicamente silencioso é precocemente detectado. Por conseguinte, muitas das manifestações clínicas

clássicas, particularmente aquelas relacionadas à doença óssea e renal, são muito menos frequentemente observadas. Os sinais e sintomas adicionais que podem ser encontrados em alguns casos incluem:

- *Distúrbios gastrointestinais,* incluindo constipação, náusea, úlceras pépticas, pancreatite e cálculos biliares
- *Alterações do sistema nervoso central,* incluindo depressão, letargia e convulsões
- *Anomalias neuromusculares*, incluindo fraqueza e hipotonia
- *Poliúria* e polidipsia secundária

Conquanto algumas dessas alterações, por exemplo, a poliúria e a fraqueza muscular, estejam claramente relacionadas à hipercalcemia, a patogenia de muitas das outras manifestações do distúrbio permanecem mal compreendidas.

Hiperparatireoidismo Secundário

O hiperparatireoidismo secundário é provocado por qualquer condição associada a uma depressão crônica do nível sérico de cálcio, uma vez que o cálcio sérico baixo leva a uma hiperatividade compensatória das paratireoides. *A insuficiência renal é, de longe, a causa mais comum de hiperparatireoidismo secundário.* Os mecanismos pelos quais a insuficiência renal induz o hiperparatireoidismo secundário são complexos e não plenamente compreendidos. A insuficiência renal crônica está associada a uma redução da excreção de fosfato, o que, por sua vez, resulta em hiperfosfatemia. Os níveis séricos elevados de fosfato deprimem diretamente os níveis séricos de cálcio, estimulando, assim, a atividade da glândula tireoide. Além disso, a perda de substância renal reduz a disponibilidade da enzima α_1-hidroxilase, necessária para a síntese de forma ativa da vitamina D, o que, por sua vez, reduz a absorção intestinal de cálcio (Capítulo 7).

MORFOLOGIA

As glândulas paratireoides no hiperparatireoidismo secundário estão hiperplásicas. Como no caso da hiperplasia primária, o grau de aumento glandular não é necessariamente simétrico. Ao exame microscópico, as glândulas hiperplásicas contêm número aumentado de células principais ou células com citoplasma mais abundante, citoplasma claro (**células em águas claras**), em uma distribuição difusa ou multinodular. As células adiposas estão em número reduzido. **Alterações ósseas** semelhantes às observadas no hiperparatireoidismo primário também podem estar presentes. A **calcificação metastática** pode ser observada em vários tecidos.

Características Clínicas

As manifestações clínicas do hiperparatireoidismo secundário geralmente são dominadas por aquelas relacionadas à insuficiência renal crônica. As anomalias ósseas (*osteodistrofia renal*) e outras alterações associadas ao excesso de PTH são, em geral, menos graves do que aquelas observadas no hiperparatireoidismo primário. O cálcio sérico permanece quase normal porque o aumento compensatório dos níveis de PTH mantém o cálcio sérico. A calcificação metastática de vasos sanguíneos (secundária à hiperfosfatemia) ocasionalmente pode resultar em lesão isquêmica significativa da pele e de outros órgãos — um processo às vezes denominado *calcifilaxia.* Em uma minoria dos pacientes, a atividade paratireoidiana pode se tornar autônoma e excessiva, com resultante hipercalcemia — um processo algumas vezes denominado *hiperparatireoidismo terciário.* A paratireoidectomia pode ser necessária para controlar o hiperparatireoidismo desses pacientes.

RESUMO

Hiperparatireoidismo

- O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia assintomática.
- Na maior parte dos casos, o hiperparatireoidismo primário é provocado por adenoma paratireoidiano esporádico e, menos comumente, por hiperplasia paratireoidiana.
- Os adenomas paratireoidianos são solitários, enquanto a hiperplasia é, tipicamente, um processo multiglandular.
- As manifestações esqueléticas do hiperparatireoidismo incluem a reabsorção óssea, a *osteíte fibrosa cística* e os *tumores pardos*. As alterações renais incluem nefrolitíase (cálculos) e nefrocalcinose.
- As manifestações clínicas do hiperparatireoidismo podem ser resumidas como "ossos doloridos, cálculos renais, ruídos abdominais e lamentos psíquicos".
- O hiperparatireoidismo secundário é mais frequentemente causado pela insuficiência renal, e as glândulas paratireoides estão hiperplásicas.
- As malignidades constituem a causa mais importante de hipercalcemia sintomática, que resulta de metástases osteolíticas ou da liberação da proteína relacionada ao PTH por tumores não paratireoidianos.

HIPOPARATIREOIDISMO

O hipoparatireoidismo é bem menos comum do que o hiperparatireoidismo. As principais causas de hipoparatireoidismo incluem as seguintes:

- *Hipoparatireoidismo cirurgicamente induzido*: a causa mais comum é a remoção inadvertida das paratireoides durante a tireoidectomia ou outras dissecções cirúrgicas do pescoço.
- *Ausência congênita:* Ocorre em conjunção com a aplasia do timo (síndrome de Di George) e defeitos cardíacos secundários a deleções no cromossomo 22q11.2 (Capítulo 6).
- *Hipoparatireoidismo autoimune:* É uma síndrome de deficiência poliglandular hereditária proveniente de autoanticorpos contra múltiplos órgãos endócrinos (paratireoides, tireoide, suprarrenais e pâncreas). Infecções fúngicas crônicas envolvendo a pele e membranas mucosas (candidíase mucocutânea) são algumas vezes encontradas nas pessoas afetadas. Essa condição é provocada por mutações no gene *regulador autoimune* (*AIRE*) e será discutida mais extensivamente adiante, no contexto da adrenalite autoimune. Como consequência da falência da autotolerância, alguns desses pacientes produzem anticorpos contra o seu próprio IL-17, responsável pelo aumento da suscetibilidade às infecções por *Candida* (nas quais a resposta do T_H17 desempenha importante papel protetor).

As principais manifestações clínicas do hipoparatireoidismo são secundárias à hipocalcemia e incluem *aumento da irritabilidade neuromuscular (formigamento, espasmos musculares, contraturas faciais e espasmo carpopedal sustentado ou tetania)*, arritmias cardíacas e, eventualmente, *aumento da pressão intracraniana* e *convulsões*. As alterações morfológicas geralmente são imperceptíveis, mas podem incluir catarata, calcificação dos gânglios basais cerebrais e anomalias odontológicas.

PÂNCREAS ENDÓCRINO

O pâncreas endócrino consiste em cerca de um milhão de aglomerados celulares microscópicos, as ilhotas de Langerhans, que contêm quatro tipos celulares principais — células beta, alfa, delta e PP (polipeptídeo pancreático). As células podem ser morfologicamente diferenciadas através das suas propriedades de coloração, pelas características ultraestruturais dos seus grânulos e pelo seu conteúdo hormonal. *A célula beta produz a insulina*, que é o hormônio anabólico mais potente conhecido, com múltiplos efeitos sintéticos e promotores do crescimento; *as células alfa secretam glucagon*, induzindo a hiperglicemia através da sua atividade glicogenolítica no fígado; as *células delta contêm somatostatina,* que suprime tanto a liberação de glucagon quanto de insulina; e as *células PP contêm um polipeptídeo pancreático único,* o VIP, que exerce vários efeitos gastrointestinais, como o estímulo da secreção gástrica e de enzimas intestinais que inibem a motilidade intestinal. A doença mais importante do pâncreas endócrino é o diabetes melito, provocado pela produção ou ação deficiente da insulina.

DIABETES MELITO

O diabetes melito não é uma entidade patológica única, mas, em vez disso, *um grupo de distúrbios metabólicos que compartilham a característica subjacente comum de hiperglicemia.* A hiperglicemia no diabetes resulta de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina ou, mais comumente, de ambos. A hiperglicemia crônica e a desregulação metabólica concomitante do diabetes melito podem estar associados à lesão secundária em múltiplos sistemas orgânicos, especialmente rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos. De acordo com a American Diabetes Association, o diabetes afeta 20 milhões de crianças e adultos, ou 7% da população dos Estados Unidos, quase um terço dos quais não têm atualmente ciência de que apresentam hiperglicemia. Aproximadamente 1,5 milhão de casos novos de diabetes são diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos, e o diabetes é a principal causa de doença renal terminal, de cegueira com início na vida adulta e de amputações da extremidade inferior. O impressionante número de 54 milhões de adultos nos Estados Unidos apresentam *pré-diabetes*, que é definido como uma elevação da glicose sanguínea que não atinge o critério aceito para diagnóstico absoluto de diabetes; as pessoas com pré-diabetes apresentam risco elevado para o desenvolvimento de diabetes manifesto.

Diagnóstico

Os níveis sanguíneos de glicose normalmente são mantidos dentro de uma faixa muito estreita, geralmente 70-120 mg/dL. O diagnóstico de diabetes é estabelecido pela elevação da glicose sanguínea através de qualquer um desses três critérios:

1. Concentração aleatória de glicose de 200 mg/dL ou mais, com os sinais e sintomas clássicos
2. Concentração de glicose de jejum de 126 mg/dL ou mais, em mais de uma ocasião
3. Teste oral de tolerância à glicose (TOTG) anormal, no qual a concentração de glicose seja de 200 mg/dL ou mais, duas horas após uma carga-padrão de carboidratos (75 g de glicose)

Os desajustes no metabolismo dos carboidratos progridem ao longo de uma sequência contínua. As pessoas com valores séricos de glicose de jejum menores do que 110 mg/dL ou menores do que 140 mg/dL para o TOTG são consideradas euglicêmicas. Contudo, aqueles com glicose sérica de jejum maior do que 110 mas menor do que 126 mg/dL, ou com valores do TOTG de mais de 140 mas menores do que 200 mg/dL, são considerados como apresentando *comprometimento da tolerância à glicose*, também conhecido como *pré-diabetes*. As pessoas com comprometimento da tolerância à glicose apresentam risco significativo para a progressão para o diabetes manifesto ao longo do tempo, com quase 5-10% avançando para diabetes plenamente desenvolvido a cada ano. Além disso, aqueles com comprometimento da tolerância à glicose estão em *risco para a doença cardiovascular*, como consequência do metabolismo anormal dos carboidratos e da coexistência de outros fatores de risco (Capítulo 9).

Classificação

Embora todas as formas de diabetes melito compartilhem a hiperglicemia como característica comum, as causas subjacentes de hiperglicemia variam amplamente. *A imensa maioria dos casos de diabetes cai em uma de duas categorias amplas:*

- O *diabetes do tipo 1* (*DT1*) se caracteriza pela deficiência absoluta de secreção de insulina provocada pela destruição das células beta pancreáticas, geralmente resultante de ataque autoimune. O diabetes do tipo 1 é responsável por, aproximadamente, 10% de todos os casos.
- O *diabetes do tipo 2* (*DT2*) é provocado por uma combinação de resistência periférica à ação da insulina com a resposta compensatória inadequada de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas (*deficiência insulínica relativa*). Aproximadamente 80-90% dos pacientes apresentam diabetes do tipo 2.

Uma diversidade de causas monogênicas e secundárias constitui os casos restantes de diabetes (Tabela 19-5). Uma questão importante é que, embora os principais tipos de diabetes provenham de mecanismos patogênicos diferentes, *as complicações de longo prazo nos rins, olhos, nervos e vasos sanguíneos são as mesmas e constituem as principais causas de morbidade e óbito.*

Fisiologia Normal da Insulina e Homeostase da Glicose

Antes de discutir a patogenia dos dois principais tipos de diabetes, faremos uma breve revisão da fisiologia normal da insulina e do metabolismo da glicose. *A homeostase normal da glicose é rigidamente regulada por três processos inter-relacionados:* (1) produção de glicose pelo fígado; (2) captação e utilização de glicose pelos tecidos periféricos, principalmente o músculo esquelético; e (3) ações da insulina e hormônios contrarregulatórios (p. ex., glucagon).

A principal função metabólica da insulina é o aumento da taxa de transporte da glicose para o interior de determinados tipos celulares corporais (Fig. 19-21). Estes são as células musculares *estriadas* (incluindo as células miocárdicas) e, em menor grau, os *adipócitos*, representando coletivamente cerca de dois terços do peso corporal total. A captação da glicose por outros tecidos periféricos, mais notadamente o cérebro, é independente da insulina. Nas células musculares, a glicose é, então, armazenada como glicogênio ou oxidada para gerar trifosfato de adenosina (ATP). No tecido adiposo, a glicose é armazenada

Tabela 19-5 Classificação do Diabetes Melito

1. Diabetes do Tipo 1
Destruição das células beta, normalmente levando a deficiência insulínica absoluta
2. Diabetes do Tipo 2
Combinação entre a resistência insulínica e a disfunção das células beta
3. Defeitos Genéticos da Função das Células Beta
Diabetes da maturidade no jovem (*maturity-onset diabetes of the young — MODY*), provocado por mutações em: Gene do fator nuclear do hepatócito 4α (*HNF4A*) — MODY 1 Gene da glicoquinase (*GCK*) — MODY2 Gene do fator nuclear do hepatócito 1α (*HNF1A*) — MODY 3 Gene do *homeobox I pancreático e duodenal* (*PDX1*) — MODY4 Gene do fator nuclear do hepatócito 1β (*HNF1B*) — MODY5 Gene do fator 1 de diferenciação neurogênica (*NEUROD1*) — MODY6
Diabetes e surdez herdados maternalmente (MIDD) devido a mutações do DNA mitocondrial (3243A→G)
Defeitos na conversão da proinsulina
Mutações no gene da insulina
4. Defeitos Genéticos na Ação Insulínica
Mutações no receptor insulínico
5. Defeitos Pancreáticos Exócrinos
Pancreatite crônica
Pancreatectomia
Neoplasia
Fibrose cística
Hemocromatose
Pancreatopatia fibrocalculosa
6. Endocrinopatias
Excesso de hormônio do crescimento (acromegalia)
Síndrome de Cushing
Hipertireoidismo
Feocromocitoma
Glucagonoma
7. Infecções
Infecção por citomegalovírus
Infecção por coxsackievírus B
Rubéola congênita
8. Fármacos
Glicocorticoides
Hormônio tireoidiano
Agonistas β-adrenérgicos
9. Síndromes Genéticas Associadas ao Diabetes
Síndrome de Down
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Turner
10. Diabetes Melito Gestacional
Diabetes associado à gravidez

Modificada de American Diabetes Association: Position statement from American Diabetes Association on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 31 (Suppl 1):555-560, 2008.

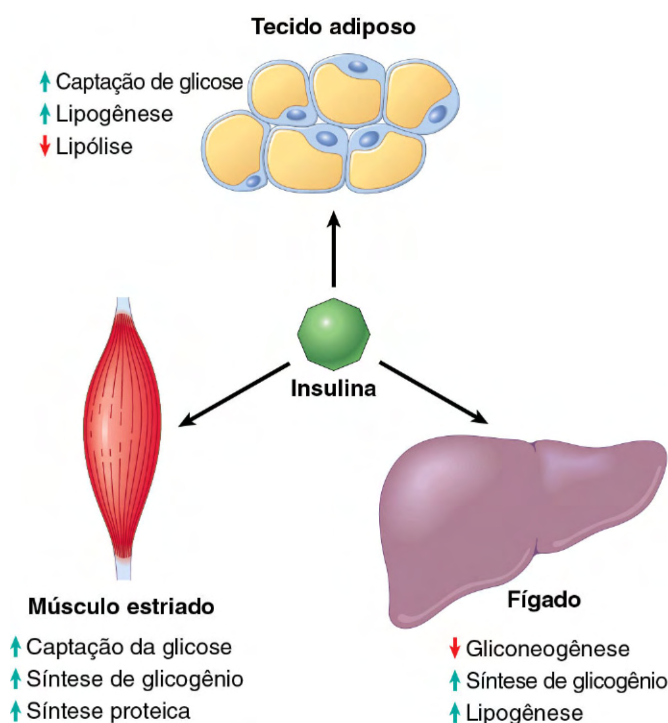


Figura 19-21 Ações metabólicas da insulina no músculo estriado, tecido adiposo e fígado.

primariamente como lipídios. Além de promover a síntese lipídica (lipogênese), a insulina também inibe a degradação dos lipídios (lipólise) nos adipócitos. De modo semelhante, a insulina promove a captação dos aminoácidos e a síntese proteica enquanto inibe a degradação proteica. *Desse modo, os efeitos metabólicos da insulina podem ser resumidos como anabólicos, com aumento da síntese e redução da degradação do glicogênio, lipídios e proteínas*. Além desses efeitos metabólicos, a insulina possui várias funções *mitogênicas,* incluindo o início da síntese de DNA em determinadas células e o estímulo ao seu crescimento e diferenciação.

A insulina reduz a produção de glicose pelo fígado. A insulina e o glucagon possuem efeitos regulatórios opostos sobre a homeostase da glicose. Durante os estados de *jejum*, níveis baixos de insulina e altos níveis de glucagon facilitam a gliconeogênese hepática e a glicogenólise (degradação do glicogênio), enquanto é reduzida a síntese do glicogênio, impedindo, assim, a hipoglicemia. Portanto, os níveis plasmáticos da glicose de *jejum* são determinados primariamente pelo débito hepático de glicose. Após uma refeição, os níveis de insulina se elevam e os níveis de glucagon caem em resposta à grande carga de glicose. *O estímulo mais importante que desencadeia a liberação de insulina é a própria glicose, que inicia a síntese insulínica nas células beta pancreáticas.* Nos tecidos periféricos (músculo esquelético e tecido adiposo), a insulina secretada se liga ao *receptor insulínico*, desencadeando uma série de respostas intracelulares que promovem a captação da glicose e a utilização pós-prandial da glicose, mantendo, assim, a homeostase da glicose. Anomalias em diversos pontos ao longo dessa complexa cascata de sinalização, da síntese e liberação da insulina pelas células beta até as interações com o receptor insulínico nos tecidos periféricos, podem resultar no fenótipo diabético.

PATOGENIA

Diabetes Melito do Tipo 1

O diabetes do tipo 1 é uma doença autoimune na qual a destruição das ilhotas é provocada primariamente por células efetoras imunes reagindo contra antígenos endógenos das células beta. O diabetes do tipo 1 mais comumente se desenvolve na infância, torna-se manifesto na puberdade e progride com a idade. A maior parte dos pacientes com diabetes do tipo 1 depende de insulina exógena para a sua sobrevivência; sem a insulina, eles desenvolvem graves complicações, como a cetoacidose e o coma.

Embora o início clínico do diabetes do tipo 1 seja abrupto, essa doença, na verdade, resulta de um ataque autoimune às células beta que geralmente começa muitos anos antes que a doença se torne evidente (Fig. 19-22). As manifestações clássicas da doença (hiperglicemia e cetose) ocorrem posteriormente no seu curso, depois que mais de 90% das células beta foram destruídas. **A anomalia imunológica fundamental no diabetes do tipo 1 é a perda da autotolerância nas células T.** Essa perda de tolerância pode ser o resultado de alguma combinação entre deleção clonal defeituosa de células T autorreativas, no timo, assim como de defeitos na função de células T regulatórias, ou da resistência de células T efetoras à supressão por células regulatórias. Desse modo, as células T autorreativas não somente sobrevivem como estão preparadas para responder aos autoanticorpos. Não surpreendentemente, **autoanticorpos** contra uma variedade de antígenos da célula beta, incluindo a insulina e a enzima descarboxilase do ácido glutâmico da célula beta, são detectados no sangue de 70-80% dos pacientes. Nos raros casos em que as lesões pancreáticas foram examinadas precocemente no curso da doença, as ilhotas exibem necrose das células beta e infiltração linfocítica (na chamada insulite).

Como com a maioria das doenças autoimunes, a patogenia do diabetes do tipo 1 envolve a interação da suscetibilidade genética com fatores ambientais. Estudos de ampla associação genômica (Capítulo 6) identificaram mais de 20 *loci* de suscetibilidade para o diabetes do tipo 1. Destes, **o principal *locus* para o diabetes do tipo 1 se localiza na região cromossômica que codifica as moléculas MHC classe II no *6p21* (*HLA-D*).** Cerca de 90-95% dos pacientes brancos com diabetes do tipo 1 apresentam *HLA-DR3*, ou *DR4*, ou ambos, em contraposição a cerca de 40% dos indivíduos normais e 40-50% dos pacientes são heterozigotos *DR3/DR4*, em contraposição com 5% dos indivíduos normais. Observe-se que, a despeito do elevado risco relativo nas pessoas com alelos classe II particulares, a maior parte das pessoas que herda esses alelos não desenvolve diabetes. Vários genes não *HLA* também conferem suscetibilidade ao diabetes do tipo 1, incluindo polimorfismos dentro do gene que codifica a própria insulina, assim como *CTLA4* e *PTPN22*. O CTLA-4 é um receptor inibitório das células T e o PTPN-22 é uma proteína tirosina fosfatase; acredita-se que ambas inibam as respostas da célula T, de modo que é esperado que polimorfismos que interfiram na sua atividade funcional preparem o cenário para uma ativação excessiva da célula T. Os polimorfismos no gene da insulina podem reduzir a expressão dessa proteína no timo, reduzindo, assim, a eliminação das células T reativas com a proteína própria (Capítulo 4). Evidências adicionais sugerem que **fatores ambientais**, especialmente as infecções, possam estar envolvidos no diabetes do tipo 1. Foi proposto que determinados vírus (vírus da caxumba, rubéola e coxsackie B, em particular) possam constituir um fator desencadeante inicial, talvez porque alguns antígenos virais sejam antigenicamente semelhantes a antígenos das células beta (**mimetismo molecular**), acarretando lesão circunstancial das ilhotas, mas essa ideia não está conclusivamente estabelecida.

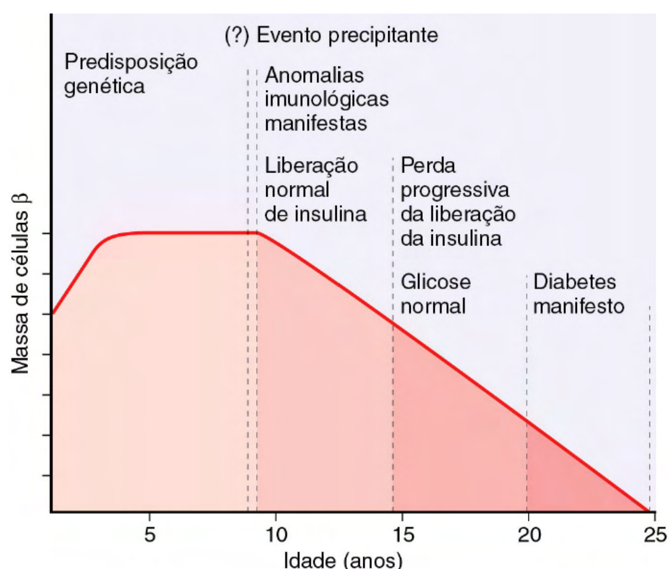


Figura 19-22 Estágios de desenvolvimento do diabetes melito do tipo 1. Os estados estão listados da esquerda para a direita e a hipotética massa de células beta está representada em relação à idade.

(De Eisenbach GE: Type I diabetes — a cronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360, 1986.)

Diabetes Melito do Tipo 2

O diabetes do tipo 2 é uma doença multifatorial complexa prototípica. Fatores ambientais, como estilo de vida sedentário e hábitos alimentares, inequivocamente desempenham um papel, conforme descrito na discussão subsequente relativa à sua associação com a obesidade. Fatores genéticos também estão envolvidos na patogenia, conforme evidenciado pela taxa de concordância patológica de 35-60% em gêmeos monozigóticos em comparação com quase a metade disso entre gêmeos dizigóticos. Essa concordância é ainda maior do que a do diabetes do tipo 1, sugerindo, talvez, um componente genético ainda maior no diabetes do tipo 2. **Evidências adicionais para uma base genética emergiram de recentes estudos em larga escala de associação genômica, que identificaram mais de uma dúzia de *loci* de suscetibilidade denominados genes "diabetogênicos".** No entanto, ao contrário do diabetes do tipo 1, a doença não está vinculada aos genes envolvidos na tolerância e regulação imune (p. ex., *HLA* e *CTLA4*), e faltam evidências de uma base autoimune. Os dois defeitos metabólicos que caracterizam o diabetes do tipo 2 são (1) a redução da capacidade dos tecidos periféricos de responderem à insulina (resistência insulínica) e (2) a disfunção das células beta, que se manifesta como secreção inadequada de insulina em face da resistência insulínica e da hiperglicemia (Fig. 19-23). A resistência insulínica antecede o desenvolvimento de hiperglicemia, sendo normalmente acompanhada por hiperfunção compensatória das células beta e hiperinsulinemia nos estágios iniciais da evolução do diabetes.

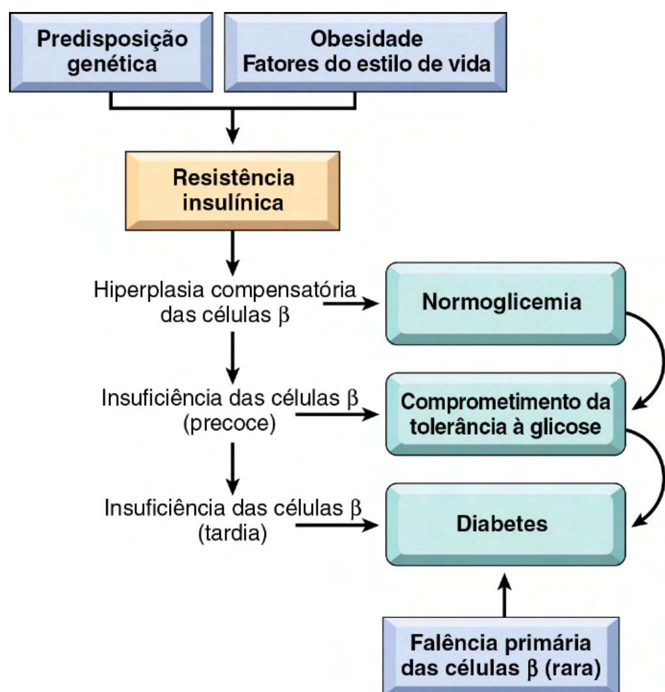


Figura 19-23 Patogenia do diabetes melito do tipo 2. A predisposição genética e as influências ambientais convergem para provocar resistência insulínica. A hiperplasia compensatória das células beta pode manter a normoglicemia, mas, eventualmente, a disfunção secretória da célula beta se instala, levando ao comprometimento da tolerância à glicose e, finalmente, ao diabetes manifesto. Raros casos de falência primária das células beta podem levar diretamente ao diabetes do tipo 2 sem a intervenção de um estado de resistência insulínica.

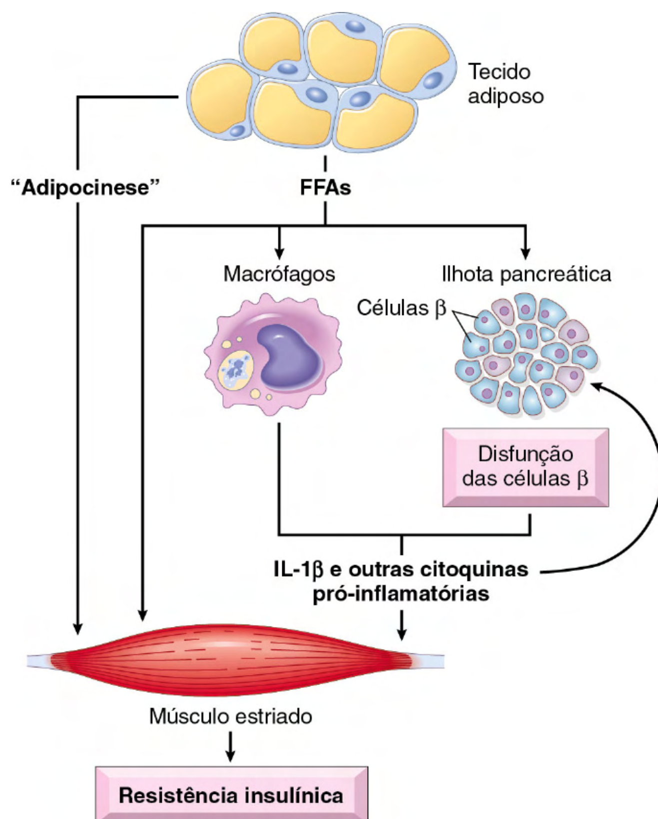


Figura 19-24 Mecanismos de disfunção da célula beta e de resistência insulínica no diabetes do tipo 2. Os ácidos graxos livres provocam a disfunção da célula beta diretamente e induzem a resistência insulínica nos tecidos-alvo (como o músculo estriado, *mostrado aqui*), induzindo, também, a secreção de citocinas pró-inflamatórias que provocam mais disfunção das células beta e resistência insulínica.

Resistência Insulínica

A *resistência insulínica* é definida como o insucesso dos tecidos-alvo em responder normalmente à insulina. Isso leva a uma redução da captação de glicose pelo músculo, redução da glicólise e da oxidação dos ácidos graxos no fígado, e incapacidade de suprimir a gliconeogênese hepática. Uma variedade de defeitos funcionais foi descrita na via de sinalização da insulina em estados de resistência insulínica (p. ex., redução da ativação do receptor da insulina dependente de fosforilação e dos seus componentes subsequentes), o que atenua a transdução do sinal. *Poucos fatores desempenham um papel tão importante no desenvolvimento da resistência insulínica quanto à obesidade.*

Obesidade e Resistência Insulínica

A associação da obesidade com o diabetes do tipo 2 foi identificada há décadas, sendo a obesidade visceral comum na maioria dos pacientes afetados. A resistência insulínica está presente mesmo com a obesidade simples, não acompanhada por hiperglicemia, indicando uma anomalia fundamental da sinalização insulínica nos estados de excesso adiposo. De fato, a expressão *síndrome metabólica* tem sido aplicada a uma constelação de achados dominados pela obesidade visceral, que são acompanhados por resistência insulínica, intolerância à glicose e fatores de risco cardiovasculares como, por exemplo, hipertensão e perfis lipídicos anormais (Capítulo 7). Na ausência de perda ponderal e de modificações no estilo de vida, as pessoas com síndrome metabólica estão em risco significativo de desenvolvimento de diabetes do tipo 2 manifesto, sublinhando a importância da obesidade para a patogenia dessa enfermidade. O risco de diabetes aumenta à medida que o índice de massa corporal (uma medida do conteúdo adiposo do corpo) aumenta, sugerindo uma relação dose-resposta entre a gordura corporal e a resistência insulínica. Conquanto muitos detalhes do denominado *eixo adipoinsulínico* permaneçam por ser elucidados, a identificação de algumas das supostas vias que levam à resistência insulínica aumentou substancialmente (Fig. 19-24):

- *Papel do excesso de ácidos graxos livres* (FFAs — *free fatty acids*): Estudos de corte transversal demonstraram uma correlação inversa entre os FFAs plasmáticos de jejum e a sensibilidade insulínica. O nível de triglicerídeos intracelulares frequentemente está acentuadamente aumentado no músculo e tecido adiposo nas pessoas obesas, presumivelmente porque o excesso de FFAs circulantes é depositado nesses órgãos. Os triglicerídeos intracelulares e os produtos do metabolismo dos ácidos graxos são potentes inibidores da sinalização insulínica e resultam em um estado de resistência insulínica adquirida. Esses efeitos *lipotóxicos* dos FFAs são mediados através de uma redução da atividade de proteínas fundamentais da sinalização insulínica.
- *Papel da inflamação:* Ao longo dos anos, a inflamação surgiu como um importante fator na patogenia do diabetes do tipo 2. Sabe-se agora que um ambiente inflamatório permissivo (mediado *não* por um processo autoimune, como no diabetes do tipo 1, mas por citocinas pró-inflamatórias que são secretadas em resposta ao excesso de nutrientes como os FFAs) resulta tanto em resistência insulínica periférica quanto em disfunção das células beta (ver adiante). O excesso de FFAs no interior dos macrófagos e das células beta pode mobilizar o

inflamassomo, um complexo citoplasmático multiproteico que acarreta a secreção da citocina interleucina IL-1β (Capítulo 2). A IL-1β, por sua vez, medeia a secreção de citocinas pró-inflamatórias adicionais pelos macrófagos, ilhotas e outras células que são liberadas na circulação e que agem sobre os principais pontos de ação insulínica, promovendo a resistência insulínica. Assim, o excesso de FFAs pode impedir a sinalização insulínica diretamente no interior dos tecidos periféricos, assim como indiretamente através da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Não surpreendentemente, existem agora várias pesquisas em andamento sobre antagonistas das citocinas (particularmente a IL-1β) em pacientes com diabetes do tipo 2.

- *Papel das adipocinas:* O tecido adiposo não é simplesmente um depósito de armazenamento de gordura; ele opera como um órgão endócrino funcional, liberando as chamadas *adipocinas* em resposta a estímulos extracelulares ou a alterações na condição metabólica. Desse modo, os adipócitos também liberam IL-1β e outras citocinas pró-inflamatórias na circulação em resposta ao excesso de FFAs, o que promove a resistência insulínica periférica. Em contraposição, a *adiponectina* é uma adipocina com ação sensibilizante à insulina, que provavelmente atua moderando a resposta inflamatória.
- *Receptor γ ativado por proliferadores de peroxissomo* (PPARγ): O PPARγ é um receptor nuclear e um fator de transcrição expresso no tecido adiposo e desempenha papel fundamental na diferenciação dos adipócitos. Uma categoria de medicamentos antidiabéticos conhecida como tiazolidinedionas age como ligante agonista do PPARγ e melhora a sensibilidade insulínica. A ativação do PPARγ promove a secreção de adipocinas anti-hiperglicêmicas, como a adiponectina, e desvia a deposição dos FFAs na direção do tecido adiposo e para longe do fígado e do músculo esquelético.

Disfunção da Célula Beta

A disfunção da célula beta no diabetes do tipo 2 reflete a incapacidade dessas células em se adaptarem às demandas de longo prazo da resistência periférica à insulina e ao aumento da secreção de insulina. Nos estados de resistência insulínica, a secreção de insulina inicialmente é mais alta para cada nível de glicose do que nos controles. Esse estado hiperinsulinêmico é uma compensação para a resistência periférica e frequentemente pode manter a glicose plasmática normal por anos. Eventualmente, contudo, a compensação da célula beta se torna inadequada, havendo progressão para a hiperglicemia, que é acompanhada pela perda absoluta da massa das células beta. Os mecanismos moleculares subjacentes à disfunção das células beta no diabetes do tipo 2 são multifatoriais e, em várias situações, se sobrepõem àqueles implicados na resistência insulínica. Assim, o excesso de nutrientes como os FFAs e a glicose pode promover a secreção de citocinas pró-inflamatórias pelas células beta, o que leva ao recrutamento de células mononucleares (macrófagos e células T) para as ilhotas, resultando em mais produção local de citocinas. As consequências desse microambiente inflamatório anormal são a disfunção da célula beta e, em última análise, a morte da célula beta. A substituição amiloide das ilhotas é um achado característico em pessoas com diabetes do tipo 2 de *longa duração* e está presente em mais de 90% das ilhotas diabéticas examinadas (ver adiante). O polipeptídeo amiloide das ilhotas (PPAI), também conhecido como amilina, é secretado pelas células beta em conjunto com a insulina, e a sua agregação anormal resulta em amiloide. O PPAI também mobiliza o inflamassomo e promove a secreção de IL-1β, sustentando, assim, o ataque às células beta sobreviventes ainda que tardiamente no curso da doença.

Formas Monogênicas de Diabetes

Os diabetes dos tipos 1 e 2 são geneticamente complexos e, a despeito das associações com múltiplos *loci* de suscetibilidade, nenhum defeito em gene único (mutação) pode ser responsabilizado pela predisposição a essas entidades. Ao contrario, as formas monogênicas de diabetes (Tabela 19-5) constituem exemplos raros do *fenótipo diabético ocorrendo como resultado de mutações com perda de função no interior de um único gene.* As causas monogênicas de diabetes incluem o defeito primário na função da célula beta ou um defeito na sinalização do receptor insulínico. O maior subgrupo de pacientes nessa categoria foi tradicionalmente designado como apresentando *diabetes da maturidade no jovem (maturity-onset diabetes of the young — MODY)* devido a sua superficial semelhança com o diabetes do tipo 2 e a sua ocorrência em pacientes mais jovens. O MODY pode resultar de mutações inativadoras em um de seis genes. Outras causas comuns incluem *diabetes e surdez bilateral maternalmente herdados*, secundários a mutações do DNA mitocondrial e a mutações no interior do próprio gene da *insulina*, que mais comumente se manifesta como diabetes no período neonatal. Finalmente, raros casos de mutações do *receptor insulínico* que afetam a síntese do receptor, a ligação da insulina ou as etapas subsequentes de transdução do sinal podem provocar grave resistência insulínica acompanhada por hiperinsulinemia e diabetes.

Complicações do Diabetes

O diabetes pode ser uma doença devastadora, uma vez que o metabolismo anormal da glicose e outros transtornos metabólicos possuem graves efeitos patológicos sobre virtualmente todos os sistemas corporais. As complicações mais significativas do diabetes são as anomalias vasculares, a lesão renal e as lesões que afetam os nervos periféricos e os olhos (Fig. 19-25). Os achados patológicos nesses tecidos e as suas consequências clínicas estão descritas a seguir. Há uma extrema variabilidade entre os pacientes em relação ao momento de início dessas complicações, na sua gravidade e no órgão ou órgãos particularmente envolvidos. Em pessoas com controle rígido do seu diabetes, o início pode ser retardado.

A patogenia das complicações de longo prazo do diabetes é multifatorial, embora a hiperglicemia persistente (glicotoxidade) pareça constituir um mediador fundamental. Pelo menos três vias metabólicas distintas parecem estar envolvidas na patogenia das complicações de longo prazo; é provável que todas elas desempenhem um papel de modo específico para cada tecido.

1. *Formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs — advanced glycation end products).* Os AGEs são formados como resultado de reações não enzimáticas entre precursores intracelulares derivados da glicose (glioxal, metilglioxal e 3-desoxiglicosona) com os grupos amino de proteínas, tanto intra quanto extracelulares. A taxa natural de formação dos AGEs é grandemente acelerada na presença de hiperglicemia. Os AGEs se ligam a receptores específicos (RAGE), que é expressado em células inflamatórias (macrófagos e células T) e no endotélio e na musculatura lisa vascular. Os efeitos prejudiciais do eixo de sinalização AGE-RAGE no interior do compartimento vascular incluem:
   - Liberação de *citocinas e fatores de crescimento* pró-inflamatórios pelos macrófagos da íntima
   - Geração de *espécies reativas do oxigênio nas células endoteliais*

- Aumento da *atividade pró-coagulante* nas células endoteliais e macrófagos
- Aumento da *proliferação das células musculares lisas e da síntese de matriz extracelular*

Além dos efeitos mediados pelo receptor, os *AGEs podem diretamente estabelecer uma ligação cruzada com as proteínas da matriz extracelular,* o que reduz a remoção de proteínas enquanto intensifica a deposição proteica. As proteínas em ligação cruzada com os AGEs podem *aprisionar* outras proteínas plasmáticas ou intersticiais; por exemplo, a lipoproteína de baixa densidade (LDL) fica aprisionada no interior das paredes modificadas dos grandes vasos, acelerando a aterosclerose (Capítulo 9), enquanto a albumina pode ficar aprisionada no interior dos capilares, sendo responsável em parte pelo espessamento da membrana basal, que é característico da microangiopatia diabética (ver adiante).

2. *Ativação da proteína quinase C.* A ativação da proteína quinase C intracelular (PKC) pelos íons cálcio e pelo segundo mensageiro diacilglicerol (DAG) constitui uma importante via de transdução do sinal em muitos sistemas celulares. A hiperglicemia intracelular pode estimular a síntese *de novo* de DAG a partir de intermediários glicolíticos e, consequentemente, provocar a ativação do PKC. Os efeitos subsequentes à ativação do PKC são numerosos e incluem a produção de moléculas *pró-angiogênicas*, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), implicado na neovascularização observada na retinopatia diabética, e de moléculas pró-fibrinogênicas, como o fator β de crescimento transformante, levando a aumento da deposição de matriz extracelular e de material da membrana basal.
3. *Distúrbios nas vias dos polióis.* Em alguns tecidos que não exigem insulina para o transporte da glicose (p. ex., nervos, cristalino, rins, vasos sanguíneos), a hiperglicemia acarreta aumento da glicose intracelular que é, então, metabolizada pela enzima *aldose redutase* em sorbitol, um poliol, e eventualmente em frutose, em uma reação que utiliza NADPH (a forma reduzida da nicotinamida dinucleotídeo fosfato) como cofator. O NADPH também é exigido pela enzima glutationa redutase em uma reação que regenera a glutationa reduzida (GSH). Conforme descrito no Cap. 1, a GSH é um dos importantes mecanismos antioxidantes na célula, e qualquer redução da GSH aumenta a suscetibilidade celular ao *estresse oxidativo.* Nos neurônios, a hiperglicemia persistente parece constituir a principal causa de neuropatia diabética (*neurotoxicidade da glicose*).

MORFOLOGIA

Diabetes e suas Complicações Tardias

Os achados patológicos no pâncreas diabéticos são variáveis e não necessariamente drásticos. As importantes alterações morfológicas estão relacionadas a muitas das complicações sistêmicas tardias do diabetes. Na maior parte dos pacientes, alterações morfológicas provavelmente serão encontradas nas artérias (**doença macrovascular**), membranas basais dos pequenos vasos (**microangiopatia**), rins (**nefropatia diabética**), retina (**retinopatia**), nervos (**neuropatia**) e outros tecidos. Essas alterações são observadas tanto no diabetes do tipo 1 quanto no tipo 2 (Fig. 19-25).

Pâncreas. As lesões no pâncreas são inconstantes e raramente de valor diagnóstico. Uma ou mais das seguintes alterações podem estar presentes:

- **Redução do número e tamanho das ilhotas.** Essa alteração é mais frequentemente observada no diabetes do tipo 1, particularmente na doença rapidamente progressiva. A maioria das ilhotas é pequena, imperceptível, não sendo facilmente detectada.
- **Infiltração leucocitária das ilhotas**, que são compostas principalmente por células mononucleares (linfócitos e macrófagos) (Fig. 19-26, A). Observe-se que tanto o diabetes do tipo 1 quanto do tipo 2 pode demonstrar inflamação das ilhotas precocemente na doença, embora isso seja tipicamente mais grave no DT1. Nos dois tipos, a inflamação frequentemente está ausente no momento em que a doença se torna clinicamente evidente.
- **Substituição amiloide das ilhotas no diabetes do tipo 2 de longa duração**, que surge como a deposição de material róseo e amorfo que começa nos capilares e ao redor destes e entre as células. Em estágios avançados, as ilhotas podem estar virtualmente obliteradas (Fig. 19-26, B); fibrose também pode ser observada. Enquanto a inflamação é observada precocemente na história natural do diabetes do tipo 2, a deposição amiloide ocorre nos casos de longa duração.
- **Aumento no número e no tamanho das ilhotas, especialmente característicos de neonatos não diabéticos filhos de mães diabéticas.** Presumivelmente, as ilhotas fetais sofrem hiperplasia em resposta à hiperglicemia materna.

Doença Macrovascular Diabética. O diabetes cobra um pesado tributo sobre o sistema vascular. O traço característico da doença cardiovascular diabética é a aterosclerose acelerada afetando a aorta e as artérias de grande e médio calibre. Com exceção da sua maior gravidade e idade de início mais precoce, a aterosclerose nos diabéticos é indistinguível daquela dos não diabéticos (Capítulo 9). O infarto do miocárdio, provocado pela aterosclerose das artérias coronárias, é a causa mais comum de óbito nos diabéticos. Significativamente, ele é quase tão comum nas mulheres diabéticas quanto entre os homens diabéticos. Em contraposição, o infarto do miocárdio é raro nas mulheres não diabéticas em idade reprodutiva. A gangrena das extremidades inferiores, como resultado da doença vascular avançada, é cerca de 100 vezes mais comum nas pessoas com diabetes do que na população geral. As grandes artérias renais também estão sujeitas à aterosclerose grave, mas o efeito mais lesivo do diabetes sobre o rim é exercido no nível dos glomérulos e da microcirculação, conforme discutido adiante.

A **arteriosclerose hialina**, a lesão vascular associada à hipertensão (Capítulos 9 e 13), é mais prevalente e mais grave em diabéticos do que em não diabéticos, mas não é específica para o diabetes e pode ser observada em pessoas idosas que não sofrem de diabetes ou de hipertensão. Ela assume a forma de um espessamento amorfo e hialino da parede das arteríolas, o que provoca o estreitamento do lúmen (Fig. 19-27). Não surpreendentemente, em pacientes diabéticos, a sua gravidade está relacionada não apenas à duração da doença como também à presença ou ausência de hipertensão.

Microangiopatia Diabética. Uma das características morfológicas mais uniformes do diabetes é **o espessamento difuso das membranas basais**. O espessamento é mais evidente nos capilares da pele, músculos esqueléticos, retina,

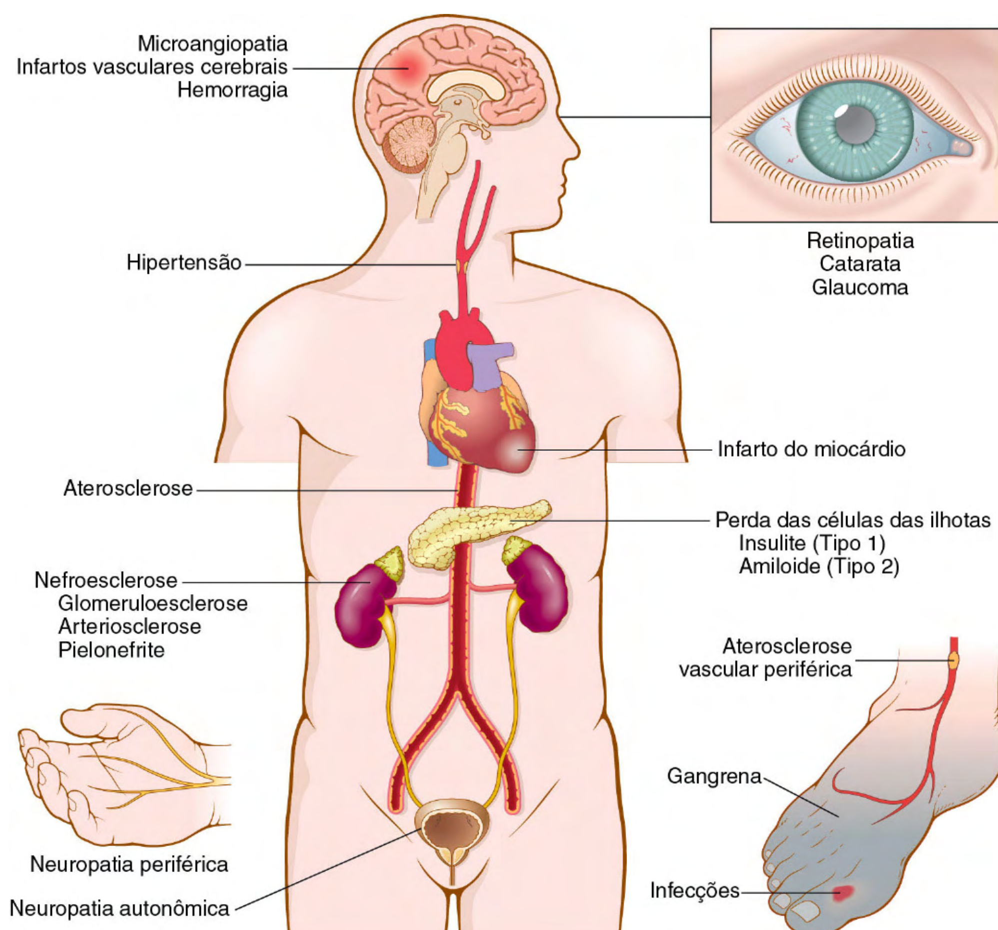


Figura 19-25 Complicações de longo prazo do diabetes.

glomérulos renais e medula renal. Todavia, também é observado em estruturas não vasculares, como os túbulos renais, a cápsula da Bowman, os nervos periféricos e a placenta. A lâmina basal que separa as células parenquimatosas ou as endoteliais do tecido circundante está acentuadamente espessada por camadas concêntricas de material hialino, composto predominantemente por colágeno do tipo IV, à microscopia ótica ou eletrônica (Fig. 19-28).

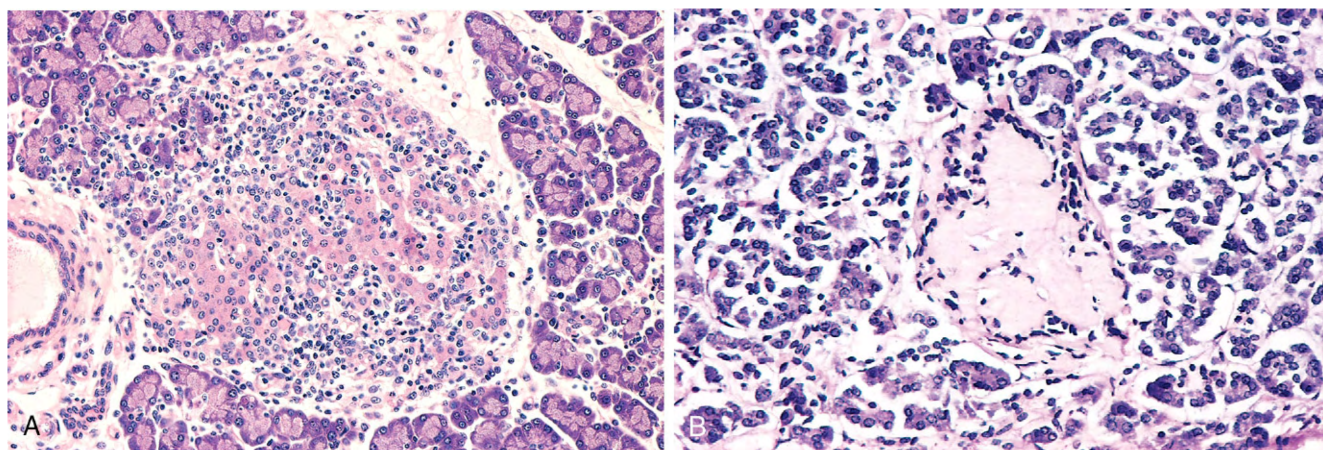


Figura 19-26 A, Insulite autoimune em modelo murino (BB) de diabetes autoimune. Esse distúrbio também é observado no diabetes humano do tipo 1. **B,** Amiloidose de uma ilhota pancreática no diabetes do tipo 2. A amiloidose é tipicamente observada posteriormente na história natural dessa forma de diabetes, sendo a inflamação das ilhotas percebida nas primeiras observações.

(A, Cortesia do Dr. Arthur Like, University of Massachusetts, Worcester, Massachusetts.)

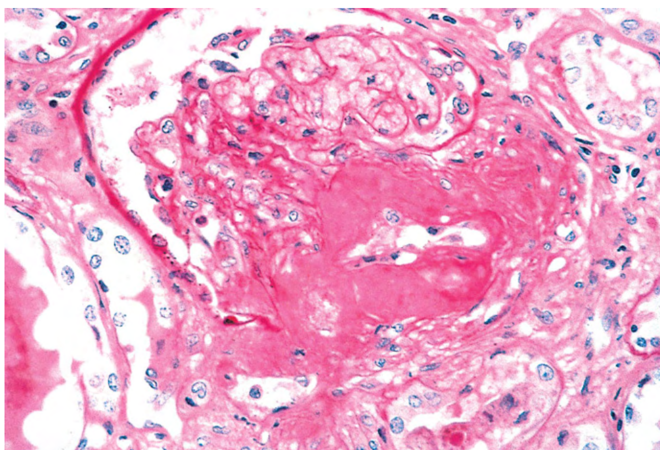


Figura 19-27 Arterioloesclerose hialina renal grave em amostra corada pelo ácido periódico de Schiff. Observe a arteríola aferente acentuadamente espessada e tortuosa. A natureza amorfa da parede espessada é evidente.
(Cortesia do Dr. M. A. Venkatachalam. Departamento de Patologia, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas.)

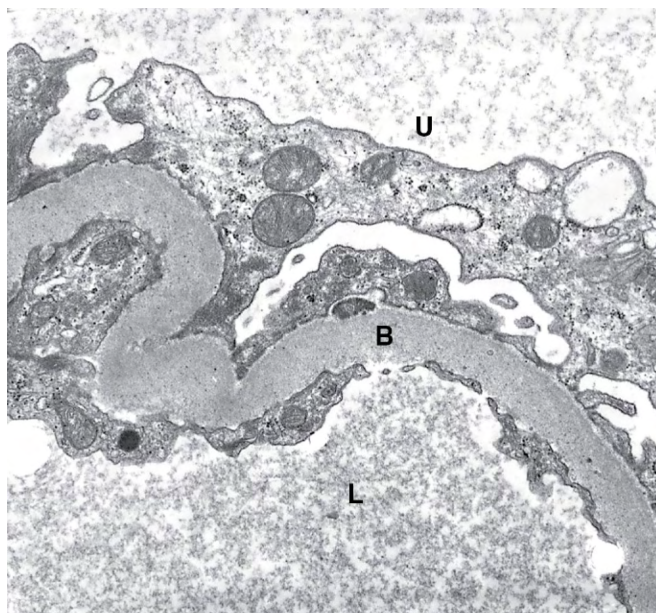


Figura 19-29 Glomérulo renal exibindo espessamento da membrana basal glomerular (B) em um diabético. L, lúmen capilar glomerular; U, espaço urinário.
(Cortesia do Dr. Michael Kashgarian, Departamento de Patologia, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.)

Observe-se que, **a despeito do aumento da espessura das membranas basais, os capilares diabéticos são mais permeáveis do que o normal às proteínas plasmáticas. A microangiopatia está subjacente ao desenvolvimento da nefropatia, da retinopatia e de algumas formas de neuropatia diabética**. Uma microangiopatia indistinguível pode ser encontrada em pacientes idosos não diabéticos, mas raramente no grau observado nas pessoas com diabetes de longa duração.

Nefropatia Diabética. Os rins constituem o primeiro alvo do diabetes (Capítulo 13). A insuficiência renal está atrás apenas do infarto do miocárdio como causa de óbito por essa doença. Três lesões são encontradas: (1) lesões glomerulares; (2) lesões vasculares renais, principalmente arteriosclerose; e (3) pielonefrite, incluindo a papilite necrosante.

As lesões glomerulares mais importantes são o espessamento da membrana basal capilar, a esclerose mesangial difusa e a glomeruloesclerose nodular. As membranas basais capilares glomerulares estão espessadas ao longo de toda a sua extensão. Essa alteração pode ser detectada através da microscopia eletrônica poucos anos após o início do diabetes, algumas vezes sem qualquer alteração associada da função renal (Fig. 19-29).

A **esclerose mesangial difusa** consiste em aumento difuso da matriz juntamente com a proliferação das células mesangiais, estando sempre associada ao espessamento da membrana basal. É encontrada na maior parte dos indivíduos com doença de mais de 10 anos de duração. Quando a glomeruloesclerose se torna acentuada, os pacientes manifestam a síndrome nefrótica, caracterizada por proteinúria, albuminúria e edema (Capítulo 13).

A **glomeruloesclerose nodular** descreve uma lesão glomerular que se distingue pela presença de depósitos semelhantes a bolas de uma matriz laminada situada na periferia do glomérulo (Fig. 19-30). Esses nódulos são PA-positivos e geralmente contêm células mesangiais aprisionadas. Essa alteração

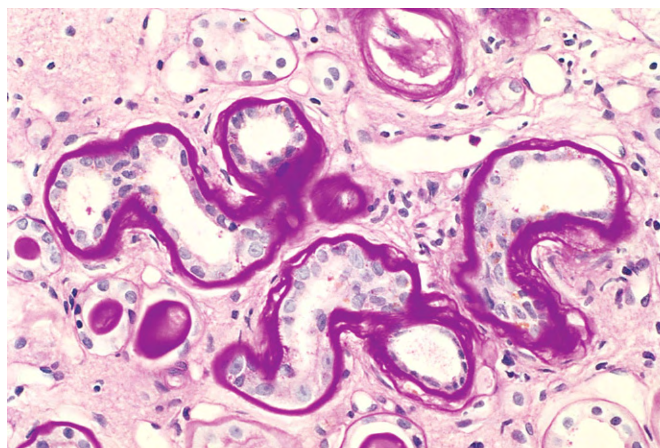


Figura 19-28 Córtex renal exibindo espessamento das membranas basais tubulares em uma amostra de paciente diabético. Coloração pelo ácido periódico de Schiff.

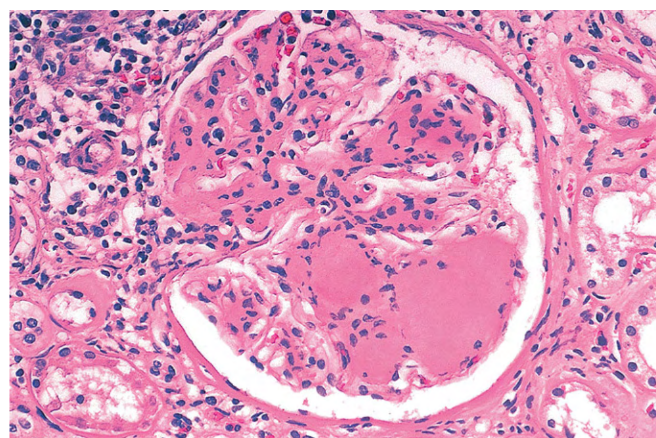


Figura 19-30 Glomeruloesclerose nodular em amostra renal de um paciente com diabetes de longa duração.
(Cortesia da Dra. Lise Yerian, Departamento de Patologia, University of Chicago, Chicago, Illinois.)

distintiva foi denominada **lesão de Kimmelstiel-Wilson**, em homenagem aos dois patologistas que a descreveram em primeiro lugar. A glomeruloesclerose nodular é encontrada em, aproximadamente, 15-30% das pessoas com diabetes de longa duração e constitui um importante fator contribuinte para a mortalidade e a morbidade. A esclerose mesangial difusa também pode ser observada em associação com a idade avançada e a hipertensão; ao contrário, a forma nodular de glomeruloesclerose, uma vez que determinadas formas de nefropatias tenham sido excluídas (Capítulo 13), é essencialmente patognomônica do diabetes. Tanto a forma difusa quanto a nodular de glomeruloesclerose induzem isquemia suficiente para provocar cicatrização dos rins, manifestada por uma superfície cortical de aspecto finamente granular (Fig. 19-31).

A aterosclerose e a arterioloesclerose constituem parte da doença macrovascular observada nos diabéticos. O rim é um dos órgãos mais frequente e gravemente afetados; todavia, as alterações nas artérias e arteríolas são semelhantes àquelas encontradas por todo o corpo. **A arterioloesclerose hialina afeta não somente as arteríolas aferentes, como também as eferentes.** Essa arterioloesclerose eferente é raramente ou nunca encontrada em pessoas que não apresentam diabetes.

A pielonefrite é uma inflamação aguda ou crônica dos rins que geralmente começa no tecido intersticial e depois se dissemina para envolver os túbulos. Tanto a forma aguda quanto a crônica dessa doença ocorrem em não diabéticos como em diabéticos, mas é mais comum nas pessoas com diabetes do que na população em geral; uma vez afetados, os diabéticos tendem a apresentar um envolvimento mais grave. Um padrão especial de pielonefrite aguda, a **papilite necrosante** (ou necrose papilar) é muito mais prevalente em diabéticos do que em não diabéticos.

Complicações Oculares do Diabetes. O comprometimento ocular do diabetes, algumas vezes a cegueira total, é uma das consequências mais temidas do diabetes de longa duração. **O envolvimento ocular pode tomar a forma de retinopatia, formação de cataratas ou glaucoma.** A retinopatia, o padrão mais comum, consiste em uma constelação de alterações que, em conjunto, são consideradas por muitos oftalmologistas como virtualmente diagnósticas da doença. **A lesão da retina assume duas formas: retinopatia não proliferativa (de fundo) e retinopatia proliferativa.**

A **retinopatia não proliferativa** inclui hemorragias intrarretinianas ou pré-retinais, exsudatos retinais, microaneurismas, dilatações venosas, edema e, mais importante, o espessamento dos capilares retinianos (microangiopatia). Os exsudatos retinianos podem ser "moles" (microinfartos) ou "duros" (depósitos de proteínas plasmáticas e lipídios; Fig. 19-32). Os microaneurismas são dilatações saculares distintas dos capilares coroidais da retina que surgem através do oftalmoscópio como pequenos pontos vermelhos. As dilatações tendem a ocorrer em pontos focais de enfraquecimento, resultando da perda de pericitos. O edema retiniano presumivelmente resulta de permeabilidade capilar excessiva. Subjacente a todas essas alterações está a microangiopatia, que se acredita leve à perda de pericitos capilares e, consequentemente, ao enfraquecimento focal da estrutura capilar.

A denominada retinopatia proliferativa é um processo de neovascularização e fibrose. Essa lesão leva a consequências graves, incluindo cegueira, especialmente se envolver a mácula. As hemorragias vítreas podem resultar da ruptura de capilares recém-formados: a organização subsequente da hemorragia pode puxar a retina para fora do seu substrato (descolamento de retina)

Neuropatia Diabética. Os sistemas nervosos central e periférico não são poupados pelo diabetes. O padrão mais frequente de envolvimento é o da neuropatia periférica simétrica das extremidades, afetando tanto a função motora quanto a sensorial, particularmente esta última. Outras formas

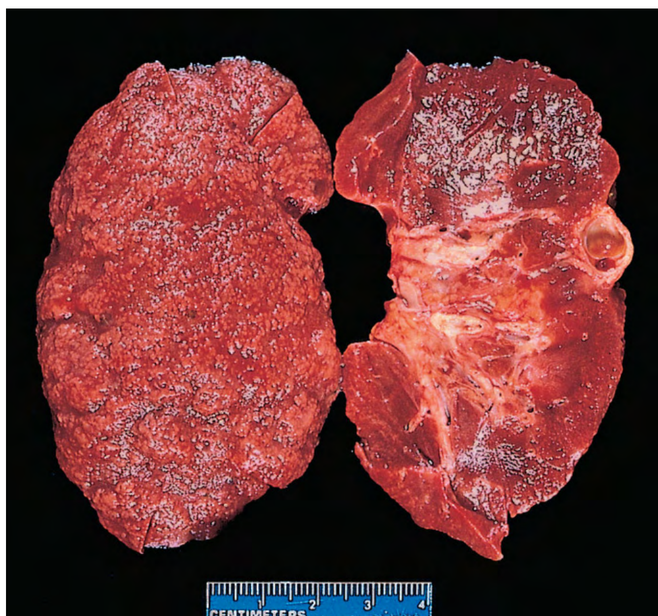


Figura 19-31 Nefroesclerose em paciente com diabetes de longa duração. O rim foi dividido para demonstrar a transformação granular difusa da superfície (*esquerda*) e o acentuado adelgaçamento do tecido cortical (*direita*). Características adicionais incluem algumas depressões irregulares, resultantes de pielonefrite, e um cisto cortical incidental (*extrema direita*).

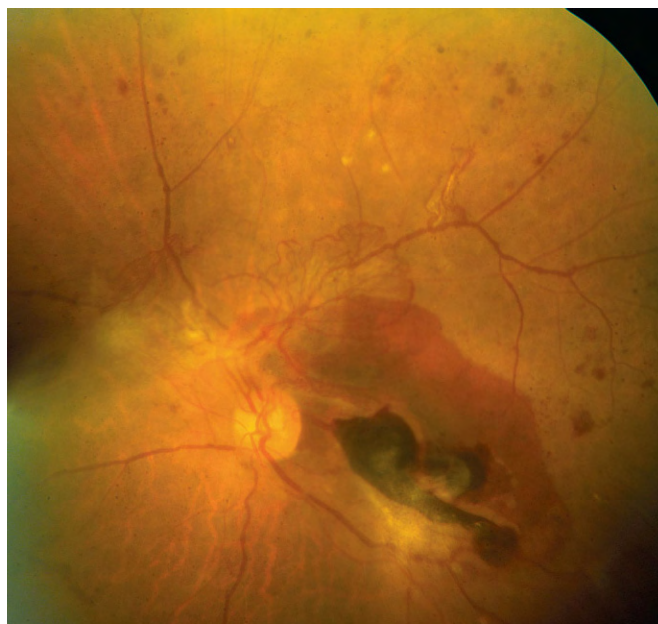


Figura 19-32 Alterações morfológicas características da retinopatia diabética. As características incluem retinopatia proliferativa avançada com hemorragias retinianas, exsudatos, neovascularização e descolamento retiniano por tração (*canto inferior direito*).
(Cortesia do Dr. Rajendra Apte, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri.)

incluem a neuropatia autonômica, que produz distúrbios da função intestinal e vesical, e, algumas vezes, impotência sexual, e a mononeuropatia diabética, que pode se manifestar como queda súbita dos pés ou punhos ou paralisias isoladas de nervos cranianos. As alterações neurológicas podem ser o resultado da microangiopatia e do aumento da permeabilidade dos capilares que suprem os nervos, assim como de lesão axonal direta.

Características Clínicas

É difícil discutir com brevidade as diversas apresentações clínicas do diabetes melito. Somente uns poucos padrões característicos serão apresentados aqui. No primeiro ou segundo ano iniciais após a manifestação do *diabetes do tipo 1* evidente (denominado "período de lua de mel"), a necessidade exógena de insulina pode ser mínima ou nenhuma devido à contínua secreção residual de insulina endógena, mas, daí em diante, a reserva de células beta é exaurida e a necessidade de insulina aumenta drasticamente. Conquanto a destruição das células beta seja um processo gradual, a transição entre um comprometimento da tolerância à glicose e o diabetes manifesto pode ser abrupto, anunciado por evento associado a um aumento da necessidade de insulina, como uma infecção. O início é marcado por poliúria, polidipsia e polifagia, e nos casos mais graves, cetoacidose, todos resultando dos desajustes metabólicos (Fig. 19-33).

Uma vez que a insulina é um importante hormônio anabólico corporal, *a deficiência de insulina resulta em um estado catabólico que afeta não apenas o metabolismo da glicose, mas também o metabolismo dos lipídios e das proteínas*. A assimilação da glicose ao músculo e ao tecido adiposo é acentuadamente diminuída ou abolida. Não apenas o armazenamento de glicogênio no fígado e músculo cessa como também as reservas são esgotadas pela glicogenólise. A hiperglicemia resultante excede o limiar renal para a reabsorção, e a glicosúria sobrevém. A glicosúria induz diurese osmótica e, consequentemente, *poliúria*, provocando profunda perda de água e eletrólitos. A obrigatória perda renal de água combinada com a hiperosmolaridade resultante dos níveis aumentados de glicose no sangue tende a esgotar a água intracelular, deflagrando os osmorreceptores dos centros da sede no cérebro. Essa sequência de eventos gera sede intensa (*polidipsia*). Com a deficiência de insulina, o equilíbrio passa de um anabolismo promovido pela insulina para um catabolismo de proteínas e gorduras. A proteólise se segue, e os aminoácidos gliconeogênicos são removidos pelo fígado e usados como blocos de construção para a glicose. O catabolismo das proteínas e gorduras tende a induzir um equilíbrio energético negativo, o que, por sua vez, leva a aumento do apetite (*polifagia*), completando, assim, a tríade clássica do diabetes: *poliúria, polidipsia* e *polifagia*. A despeito do aumento do apetite, os eventos catabólicos prevalecem, resultando em perda ponderal e fraqueza muscular. A combinação entre polifagia e perda ponderal é paradoxal e deve sempre apontar para a possibilidade diagnóstica de diabetes.

Em pacientes com diabetes do tipo 1, desvios da ingesta dietética normal, atividade física fora do habitual, infecção ou qualquer outra forma de estresse podem rapidamente influenciar o traiçoeiramente frágil equilíbrio metabólico, predispondo a pessoa afetada à *cetoacidose diabética*. A glicose plasmática geralmente se encontra em uma faixa de 500-700 mg/dL como resultado da deficiência insulínica absoluta e dos efeitos sem contraposição dos hormônios contrarregulatórios (epinefrina, glucagon). A hiperglicemia acentuada provoca a diurese osmótica e a desidratação características do estado cetoacidótico. O segundo maior efeito é a ativação do maquinário cetogênico. A deficiência insulínica acarreta a elevação da lipoproteína lipase, com a resultante degradação excessiva dos depósitos adiposos, dando origem ao aumento dos FFAs, que são oxidados pelo fígado para produzir *cetonas*. A cetogênese é um fenômeno adaptativo em épocas de inanição, gerando cetonas como fonte de energia para consumo pelos órgãos vitais (p. ex., cérebro). A taxa com que as cetonas são formadas pode exceder a taxa com que podem ser usadas pelos tecidos periféricos, levando à *cetonemia* e *cetunúria*. Se a excreção urinária de cetonas for comprometida pela desidratação, o acúmulo de cetonas reduzirá o pH, resultando em cetoacidose metabólica.

O *diabetes melito do tipo 2* também pode se manifestar com poliúria e polidipsia, mas, ao contrário do diabetes do tipo 1, os pacientes frequentemente têm mais de 40 anos e frequentemente são obesos. Infelizmente, com o aumento da obesidade e do estilo de vida sedentário na sociedade ocidental, o diabetes do tipo 2 é atualmente observado em crianças e adolescentes com crescente frequência. Em alguns casos, a atenção médica é buscada devido a fraqueza ou perda de peso inexplicados. *Mais frequentemente, contudo, o diagnóstico é feito após exames de rotina de sangue ou de urina em pessoas assintomáticas.*

No estado de descompensação, os pacientes com diabetes do tipo 2 podem desenvolver *coma hiperosmolar não cetótico*. Essa síndrome é engendrada pela desidratação severa resultante da diurese osmótica sustentada e da perda líquida urinária devida à hiperglicemia crônica. As pessoas afetadas são, tipicamente, os idosos diabéticos que estão incapacitados por acidente vascular encefálico ou por infecção e são incapazes de manter ingesta hídrica adequada. A ausência de cetoacidose e dos seus sintomas (náusea, vômitos, dificuldades respiratórias) retarda a identificação da gravidade da situação até o início de desidratação grave e do coma. A Tabela 19-6 resume algumas das características clínicas, genéticas e histopatológicas pertinentes que fazem a distinção entre os diabetes dos tipos 1 e 2.

Conforme anteriormente discutido, são os efeitos de longo prazo do diabetes, mais do que as complicações metabólicas agudas, que são responsáveis pela esmagadora preponderância de morbidade e mortalidade atribuíveis à doença. Na maior parte das vezes, essas complicações surgem aproximadamente 15-20 anos após o início da hiperglicemia.

- Em ambas as formas de diabetes de longa duração, eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio, insuficiência vascular renal e acidente vascular encefálico (acidente cerebrovascular), constituem os fatores contribuintes mais comuns para a mortalidade. O impacto da doença cardiovascular pode ser medido pelo seu envolvimento em até 80% dos óbitos entre pessoas com diabetes do tipo 2; de fato, os diabéticos apresentam incidência 3-7,5 vezes maior de óbito por causas cardiovasculares do que as populações não diabéticas. A característica da doença cardiovascular é a aterosclerose acelerada das grandes artérias e artérias de médio calibre (isto é, doença macrovascular). A importância da obesidade na patogenia da resistência insulínica já foi discutida, mas também constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento da aterosclerose.
- A nefropatia diabética é a maior causa de doença renal terminal nos Estados Unidos. A primeira manifestação da nefropatia diabética é o surgimento de pequenas quantidades de albumina na urina (mais de 30, mas menos de 300 mg/dia — isto é, microalbuminúria). Sem intervenções específicas, aproximadamente 80% dos pacientes com diabetes do tipo 1 e 20-40% daqueles com diabetes do tipo 2 desenvolverão nefropatia manifesta com macroalbuminúria (excreção de mais de 300 mg/dia) ao longo dos 10-15 anos subsequentes, geralmente acompanhada pelo surgimento de hipertensão.

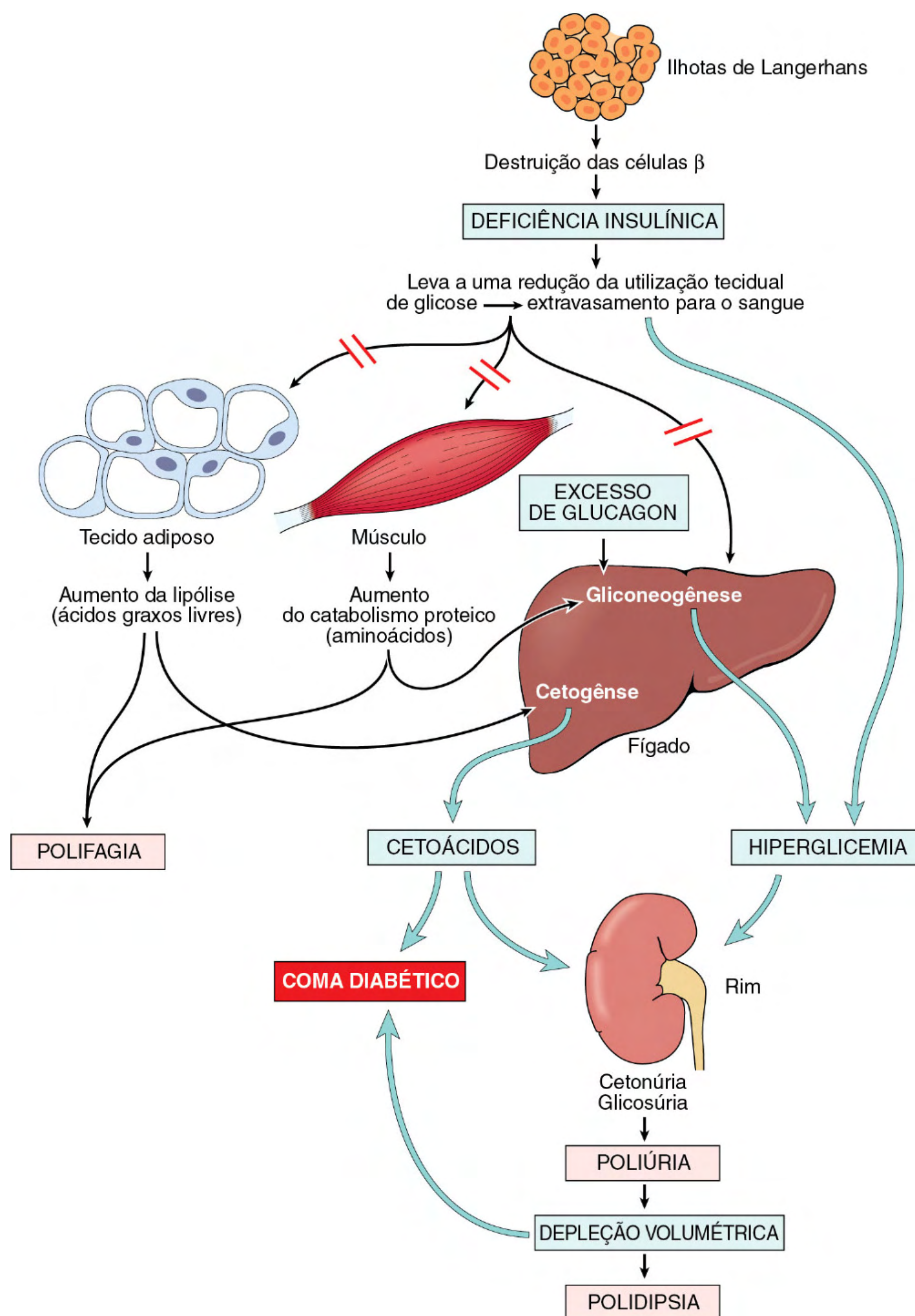


Figura 19-33 Sequência de desajustes metabólicos que levam ao coma diabético no diabetes melito do tipo 1. Deficiência insulínica absoluta acarreta estado catabólico, resultando em cetoacidose e grave depleção volumétrica. Esses desajustes acarretam um comprometimento do sistema nervoso central suficiente para provocar o coma e, eventualmente, a morte, se deixado sem tratamento.

A progressão de uma nefropatia manifesta para a doença renal terminal pode ser altamente variável e é evidenciada pela queda progressiva da taxa de filtração glomerular. Por volta de 20 anos após o diagnóstico, mais de 75% das pessoas com diabetes do tipo 1 e cerca de 20% das pessoas com diabetes do tipo 2 com nefropatia manifesta desenvolverão doença renal terminal, necessitando de diálise ou de transplante renal.

- O comprometimento visual, algumas vezes a cegueira total, é uma das consequências mais temidas do diabetes de longa duração. Essa doença é atualmente a quarta principal causa de cegueira adquirida nos Estados Unidos. Aproximadamente 60-80% dos pacientes desenvolvem alguma forma de retinopatia diabética aproximadamente 15-20 anos após o diagnóstico. Além disso, os pacientes diabéticos também apresentam maior propensão para o glaucoma e formação de catarata, ambos contribuindo para o comprometimento visual do diabetes.
- A neuropatia diabética pode evocar uma variedade de síndromes clínicas, afetando o sistema nervoso central, os nervos

Tabela 19-6 Diabetes Melito do Tipo 1 *Versus* Tipo 2

Diabetes Melito do Tipo 1	Diabetes Melito do Tipo 2
Clínica	
Início geralmente ocorre na infância e adolescência	Início geralmente na vida adulta; aumento da incidência na infância e na adolescência
Peso normal ou perda ponderal precedendo o diagnóstico	A imensa maioria dos pacientes é obesa (80%)
Redução progressiva dos níveis de insulina	Aumento da insulina sanguínea (precocemente); insulina normal ou redução moderada (tardiamente)
Autoanticorpos circulantes contra as ilhotas	Ausência de autoanticorpos contra as ilhotas
Cetoacidose diabética na ausência de terapia insulínica	Coma hiperosmolar não cetótico
Genética	
Importante associação com genes MHC classes I e II; também vinculado a polimorfismos em *CTLA4* e *PTPN22*	Ausência de vinculação HLA; vinculação a genes candidatos a diabetógenos e a genes relacionados à obesidade
Patogenia	
Disfunção das células T regulatórias (*Tregs*) levando à degradação de antígenos de autotolerância às ilhotas	Resistência insulínica nos tecidos periféricos, fracasso na compensação das células beta Múltiplos fatores associados à obesidade (ácidos graxos não esterificados circulantes, mediadores inflamatórios, adipocinas) vinculados à patogenia da resistência insulínica
Patologia	
"Insulite" autoimune	*Inicialmente:* inflamação; *tardiamente:* deposição de amiloide nas ilhotas
Depleção das células beta, atrofia da ilhota	Leve depleção das células beta

HLA, antígeno leucocitário humano; MHC, complexo principal de histocompatibilidade.

sensoriomotores periféricos e o sistema nervoso autônomo. O padrão mais comum de envolvimento é a polineuropatia simétrica distal das extremidades inferiores, que afeta tanto a função motora quanto a sensorial, particularmente esta última (Capítulo 21). Com o passar do tempo, as extremidades superiores podem ser igualmente envolvidas, aproximando-se, assim, de um padrão em "meias e luvas" de polineuropatia. Outras formas incluem a neuropatia autonômica, que produz distúrbios na função intestinal e vesical, e, algumas vezes, impotência sexual, e a mononeuropatia diabética, que pode se manifestar como queda abrupta do pé ou do punho, ou como paralisias isoladas de nervos cranianos.

- Os pacientes diabéticos são atormentados pelo aumento da suscetibilidade às infecções cutâneas, assim como pela tuberculose, pneumonia e pielonefrite. Essas infecções provocam cerca de 5% dos óbitos relacionados ao diabetes. Em pessoa com neuropatia diabética, uma infecção trivial em um dedo do pé pode ser o primeiro evento em uma longa sucessão de complicações (gangrena, bacteremia, pneumonia) que podem, finalmente, levar ao óbito.

Vários estudos prospectivos de larga escala demonstraram convincentemente que as complicações de longo prazo e a morbidade e a mortalidade associadas ao diabetes são atenuadas por um controle glicêmico estrito. Nos pacientes com diabetes do tipo 1, a terapia de reposição é o sustentáculo do tratamento, enquanto as abordagens não farmacológicas, como as restrições dietéticas e os exercícios (que melhoram a sensibilidade insulínica), frequentemente constituem a "primeira linha de defesa" para o diabetes do tipo 2. A maioria dos pacientes com diabetes do tipo 2 eventualmente necessitará de intervenção terapêutica para reduzir a hiperglicemia, o que pode ser obtido através da administração de uma série de agentes que reduzem os níveis de glicose através de vários diferentes mecanismos de ação. O controle glicêmico é avaliado clinicamente através da dosagem da porcentagem de hemoglobina glicosilada, também conhecida como HbA1C, que é formada pela adição não enzimática de frações da glicose à hemoglobina nas hemácias. Ao contrário dos níveis sanguíneos de glicose, a HbA1C é uma medida do controle glicêmico ao longo de períodos prolongados de tempo (2-3 meses), sendo relativamente não afetada pelas variações do dia a dia. Uma HbA1C abaixo de 7% é tomada como evidência de controle glicêmico estrito, mas pacientes com Hb1AC nessa faixa também apresentam aumento do risco de episódios potencialmente fatais de hipoglicemia relacionada ao tratamento, e os níveis "ótimos" de controle da glicose em pacientes diabéticos continuam sendo uma área não definida da investigação clínica.

RESUMO

Diabetes Melito: Patogenia e Complicações de Longo Prazo

- O diabetes do tipo 1 é uma doença autoimune caracterizada pela destruição progressiva das células beta das ilhotas, levando à deficiência insulínica absoluta. Tanto as células T autorreativas quanto os autoanticorpos estão envolvidos.
- O diabetes do tipo 2 é provocado por resistência insulínica e pela disfunção das células beta, resultando em deficiência insulínica relativa. A autoimunidade não está envolvida.
- A obesidade possui importante relação com a resistência insulínica (e, consequentemente, com o diabetes do tipo 2), provavelmente mediada por citocinas liberadas pelos tecidos adiposos (adipocinas). Outros participantes do *eixo adipoinsulínico* incluem os FFAs (que podem provocar a *lipotoxidade*) e o receptor PPARγ, que modula os níveis de adipocitocinas.
- As formas monogênicas do diabetes são raras e provocadas por defeitos de genes únicos que resultam na disfunção primária das células beta (p. ex., mutação da *glicoquinase*) ou levam a anomalias da sinalização insulina–receptor insulínico (p. ex., mutações do gene do receptor insulínico).

- As complicações de longo prazo do diabetes são semelhantes nos dois tipos e afetam, principalmente, vasos sanguíneos, rins, nervos e olhos. O desenvolvimento dessas complicações é atribuído a três mecanismos subjacentes: formação de AGEs, ativação da PKC e distúrbios das vias dos polióis acarretando estresse oxidativo.

TUMORES NEUROENDÓCRINOS PANCREÁTICOS

Os *tumores neuroendócrinos pancreáticos* (*PanNETs*), também conhecidos como *tumores das células das ilhotas,* são raros em comparação com os tumores do pâncreas exócrino, sendo responsáveis por apenas 2% de todas as neoplasias pancreáticas. Os PanNETs são mais comuns em adultos e podem ser únicos ou multifocais; quando são malignos, o fígado é o local mais comum das metástases para órgãos. Esses tumores têm a propensão para a elaboração de hormônios pancreáticos, mas alguns são não funcionais. Estes últimos são tipicamente lesões maiores no momento do diagnóstico, uma vez que chamam a atenção clínica posteriormente na sua história natural do que os PanNETs funcionais, que frequentemente se apresentam com sintomas relacionados à produção hormonal excessiva. Todos os PanNETs, com exceção dos insulinomas (ver adiante), são considerados como tendo potencial maligno e, de fato, 65-80% dos PanNETs se manifestam com características manifestamente malignas de agressividade biológica, como, por exemplo, a invasão de tecidos locais ou metástases a distância. *A taxa proliferativa dos PanNETs* (medida com o emprego de contagens mitóticas ou rotulação nuclear com o marcador de proliferação Ki-67) é uma das melhores correlações para o resultado. O sequenciamento genômico de PanNETs esporádicos identificou alterações somáticas recorrentes em três importantes genes ou vias:

- *NEM1,* que provoca a síndrome de NEM familial do tipo 1 (ver adiante), também apresenta mutações em muitos tumores neuroendócrinos esporádicos
- Mutações com perda de função em genes supressores tumorais como o *PTEN* e o *TSC2,* que são reguladores negativos da via de sinalização oncogênica TOR dos mamíferos (mTOR)
- Mutações inativantes em dois genes, *ATRX* e *DAXX*, que possuem múltiplas funções celulares. Observe-se que quase metade dos PanNETs apresenta mutação somática do *ATRX* ou do *DAXX*, mas não em ambos, sugerindo que a função das proteínas codificadas atua em uma via fundamental, mas redundante.

Insulinomas

Os tumores das células beta (insulinomas) constituem o tipo mais comum de PanNET e podem ser responsáveis pela elaboração de insulina suficiente para induzir hipoglicemia clinicamente significativa. O quadro clínico característico é dominado por crises de hipoglicemia, que ocorrem quando os níveis plasmáticos de glicose caem abaixo de 50 mg/dL. As crises consistem principalmente em manifestações do sistema nervoso central, como confusão, estupor e perda da consciência. Elas são precipitadas pelo jejum ou exercício, sendo imediatamente aliviadas pela administração parenteral de glicose. A maior parte dos insulinomas é curada por ressecção cirúrgica.

MORFOLOGIA

Os insulinomas exibem comportamento biológico favorável, possivelmente porque a imensa maioria é identificada enquanto eles são pequenos (menos de 2 cm de diâmetro) e localizados no pâncreas. A maioria constitui lesões solitárias, embora tumores multifocais ou tumores ectópicos ao pâncreas possam ser encontrados. Os insulinomas malignos, que constituem menos de 10% dos casos, são diagnosticados com base na invasão local ou nas metástases. Ao exame histológico, esses tumores benignos parecem extraordinariamente com ilhotas gigantes, com a preservação dos seus cordões regulares de células monótonas e a sua orientação acompanhando a vasculatura. Nem mesmo as lesões malignas apresentam muita evidência de anaplasia, podendo ser ilusoriamente encapsuladas. Os **depósitos amiloides** no tecido extracelular são um achado característico de muitos insulinomas (Fig. 19-34, A). À microscopia eletrônica, as células beta neoplásicas, assim como as suas contrapartes normais, exibem grânulos arredondados característicos (Fig. 19-34, B).

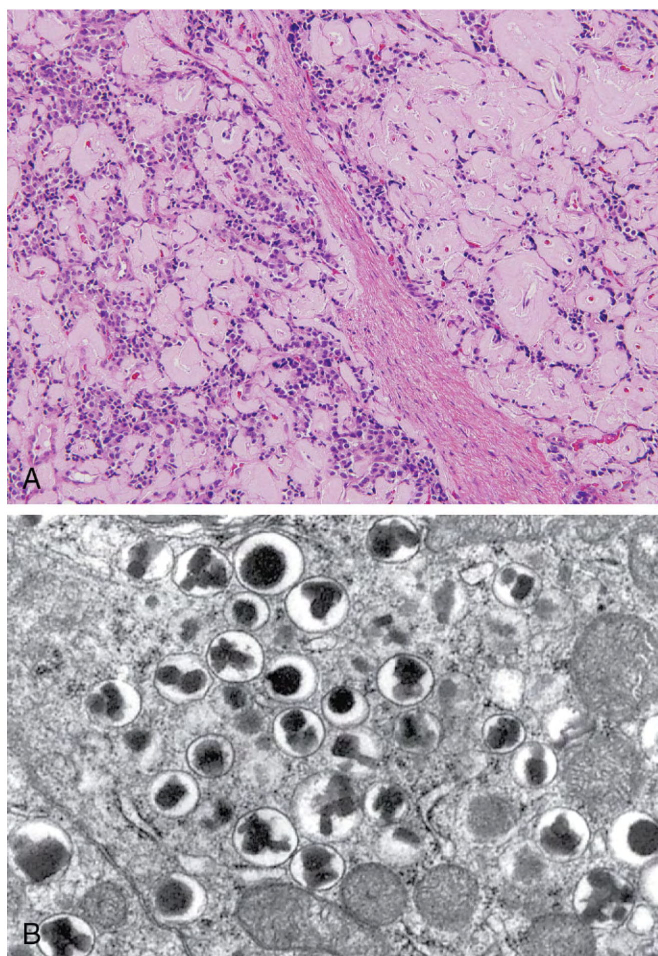


Figura 19-34 Tumor neuroendócrino pancreático (PanNET), também denominado tumor das células das ilhotas. **A,** As células neoplásicas são de aspecto monótono e demonstram pleomorfismo e atividade mitótica mínima. Há abundante deposição de amiloide, característica do insulinoma. À avaliação clínica, o paciente apresentava hipoglicemia episódica. **B,** Microfotografia eletrônica de uma célula beta normal exibindo os grânulos característicos envoltos por membrana, cada um contendo um núcleo denso, frequentemente retangular, e um halo distinto. Os insulinomas contêm grânulos comparáveis.

Gastrinomas

A hipersecreção acentuada de gastrina geralmente tem a sua origem em tumores produtores desse hormônio (*gastrinomas*), que têm a mesma probabilidade de surgir no duodeno e no tecido conjuntivo peripancreático quanto no pâncreas (no chamado triângulo do gastrinoma). Zollinger e Ellison pela primeira vez chamaram a atenção para a *associação entre lesões das células das ilhotas pancreáticas com a hipersecreção de ácido gástrico e ulceração péptica grave*, que estão presentes em 90-95% dos pacientes com gastrinomas — a característica da síndrome de Zollinger-Ellison. Nessa condição, a hipergastrinemia decorrente de tumor pancreático ou duodenal estimula uma secreção acida gástrica extrema que, por sua vez, provoca *ulceração péptica*. As úlceras duodenais e gástricas frequentemente são *múltiplas*; embora sejam idênticas àquelas encontradas na população em geral, muitas vezes *não respondem* ao tratamento usual. Além disso, as úlceras podem ocorrer em *localizações incomuns*, como o jejuno. Quando úlceras jejunais intratáveis são encontradas, a síndrome de Zollinger-Ellison deve ser considerada. Mais da metade dos pacientes afetados apresenta diarreia; em 30%, essa é a manifestação de apresentação.

MORFOLOGIA

Os gastrinomas podem surgir no pâncreas, na região peripancreática ou na parede do duodeno. **Mais da metade dos tumores produtores de gastrina é localmente invasiva ou já se metastatizou no momento do diagnóstico.** Em cerca de 25% dos pacientes, os gastrinomas surgem em conjunto com outros tumores endócrinos, configurando, assim, a síndrome NEM-1; os gastrinomas associados a NEM-1 frequentemente são multifocais, enquanto os gastrinomas esporádicos geralmente são únicos. Assim como nos tumores pancreáticos secretores de insulina, os tumores produtores de gastrina são histologicamente brandos e raramente exibem anaplasia acentuada.

CÓRTEX SUPRARRENAL

As *glândulas suprarrenais* são órgãos endócrinos pareados compostos por duas regiões, o córtex e a medula, que diferem em seu desenvolvimento, estrutura e função. O *córtex* consiste em três camadas de tipos celulares distintos. Sob a cápsula da suprarrenal situa-se a camada estreita da zona glomerulosa. Uma zona reticular igualmente estreita encontra-se ao lado da medula. Ampla zona fasciculada se situa entre elas, compondo cerca de 75% do córtex total. O córtex suprarrenal sintetiza três grupos diferentes de esteroides:

- *Glicocorticoides* (principalmente o cortisol), que são primariamente sintetizados na zona fasciculada, com pequena contribuição da zona reticular
- *Mineralocorticoides*, sendo a aldosterona o mais importante, que são gerados na zona glomerulosa
- *Esteroides sexuais* (estrogênios e androgênios), que são produzidos em grande parte pela zona reticular

A *medula da suprarrenal* é composta por células cromafins, que sintetizam e secretam *catecolaminas*, principalmente a epinefrina. Esta seção detalhará em primeiro lugar os distúrbios do córtex suprarrenal e, depois, os da medula. As doenças do córtex suprarrenal podem ser convencionalmente divididas entre aquelas associadas à hiperfunção cortical e aquelas que se caracterizam pela hipofunção cortical.

HIPERFUNÇÃO ADRENOCORTICAL (HIPERADRENALISMO)

Existem três diferentes síndromes clínicas hiperadrenais, cada uma provocada pela produção anormal de um ou mais dos hormônios produzidos pelas três camadas do córtex: (1) *síndrome de Cushing*, caracterizada por excesso de cortisol; (2) *hiperaldosteronismo*; e (3) *síndromes adrenogenitais* ou *virilizantes*, provocadas por excesso de androgênios. As características clínicas de algumas dessas síndromes se apresentam com alguma superposição devido às funções sobrepostas de alguns dos esteroides adrenais.

Hipercortisolismo e Síndrome de Cushing

O hipercortisolismo, tipicamente manifestado como *síndrome de Cushing*, é provocado por qualquer condição que produza elevação dos níveis de glicocorticoides. Na prática clínica, a imensa maioria dos casos de síndrome de Cushing é o resultado da administração de glicocorticoides exógenos (iatrogênica). Os casos restantes são endógenos, e os três distúrbios etiológicos mais comuns são (Fig. 19-35):

- Doenças hipotálamo-hipofisárias primárias associadas à hipersecreção de ACTH
- A secreção de ACTH ectópico por neoplasias não hipofisárias
- Neoplasias adrenocorticais primárias (adenoma ou carcinoma) e, raramente, hiperplasia cortical primária

A doença hipotalâmico-hipofisária primária associada à hipersecreção de ACTH, também conhecida como *doença de Cushing*, é responsável por, aproximadamente, 70% dos casos de síndrome de Cushing espontânea, endógena. A prevalência desse distúrbio é cerca de quatro vezes mais elevada entre as mulheres do que entre os homens, e ela ocorre mais frequentemente durante o início da vida adulta (na casa dos 20-30 anos). Na imensa maioria dos casos, a *glândula hipófise contém um microadenoma produtor de ACTH* que não produz efeitos de massa no cérebro; alguns tumores corticotróficos são qualificados como macroadenomas (maiores do que 10 mm transversalmente). Nos pacientes restantes, a hipófise anterior contém áreas de *hiperplasia das células corticotróficas* sem adenoma nítido. A hiperplasia das células corticotróficas pode ser primária ou, muito menos comumente, secundária à liberação excessiva de ACTH por um tumor hipotalâmico produtor de hormônio de liberação da corticotrofina (CRH). As glândulas suprarrenais nos pacientes com doença de Cushing se caracterizam pelo grau variável de hiperplasia cortical nodular bilateral (posteriormente discutida), secundária a níveis elevados de ACTH (síndrome de Cushing "ACTH-dependente"). A hiperplasia cortical é, por sua vez, responsável pelo hipercortisolismo.

A *secreção de ACTH ectópico* por tumores não hipofisários é responsável por cerca de 10% dos casos de síndrome de Cushing.

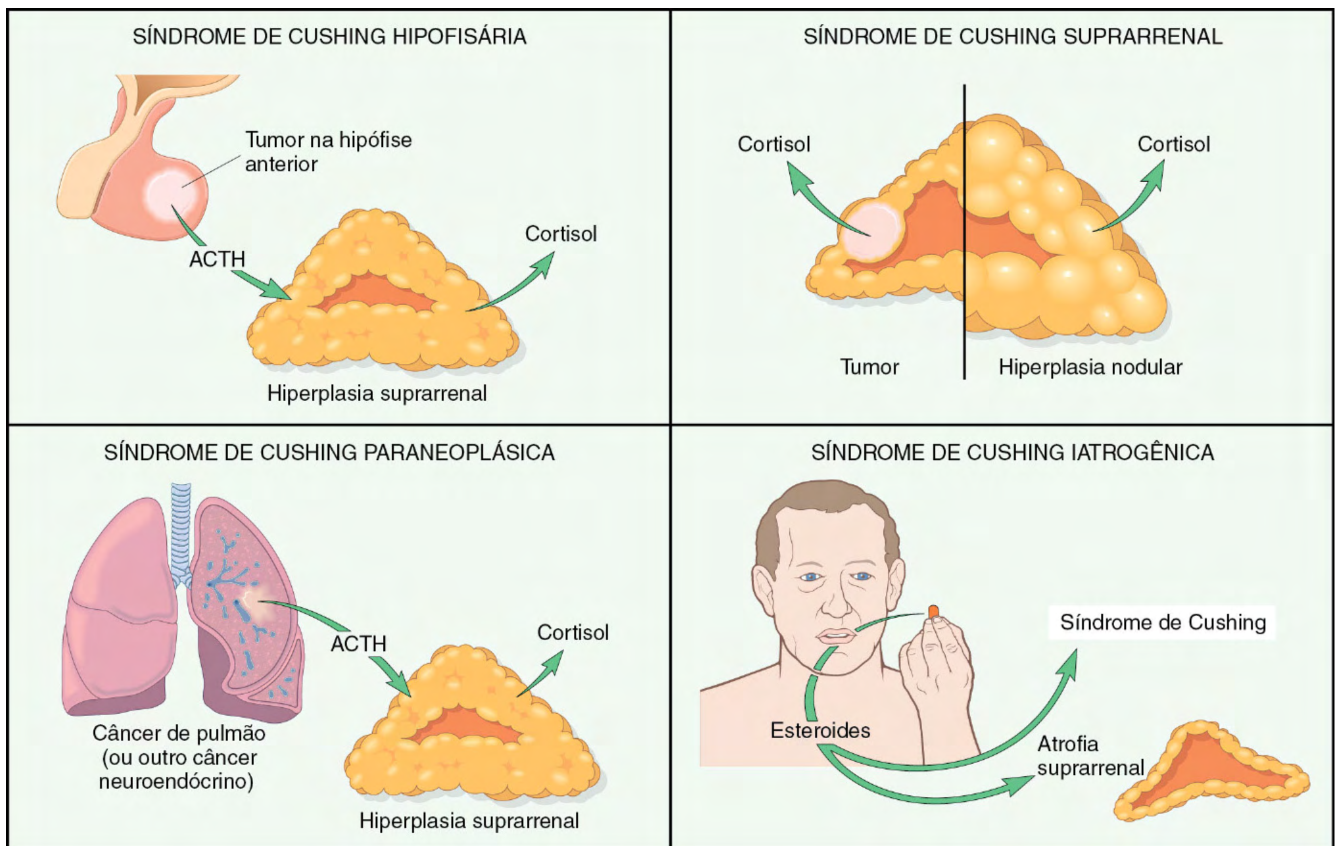


Figura 19-35 Representação esquemática das diversas formas de síndrome de Cushing: as três formas endógenas, assim como a forma exógena mais comum (iatrogênica). ACTH, hormônio adrenocorticotrófico.

Em muitos casos, o tumor responsável é um *carcinoma pulmonar de pequenas células,* embora outras neoplasias, incluindo os carcinoides, os carcinomas medulares da tireoide e os PanNETs, tenham sido associadas a essa síndrome. Além dos tumores que elaboram ACTH ectópico, uma neoplasia neuroendócrina ocasional produz CRH ectópico que, por sua vez, provoca a secreção de ACTH e hipercortisolismo. Como na variante hipofisária, as glândulas suprarrenais sofrem hiperplasia cortical bilateral secundária à elevação do ACTH, mas o curso de rápida deterioração dos pacientes com esses cânceres frequentemente abrevia o aumento suprarrenal.

Os *adenomas suprarrenais primários*, como o adenoma e o carcinoma suprarrenais, e, raramente, a *hiperplasia cortical primária*, são responsáveis por cerca de 15-20% dos casos de síndrome de Cushing endógena. Essa forma de síndrome de Cushing também é denominada *síndrome de Cushing independente de ACTH* ou síndrome de Cushing suprarrenal porque as suprarrenais funcionam autonomamente. A característica bioquímica da síndrome de Cushing suprarrenal são os níveis elevados de cortisol com baixos níveis séricos de ACTH. Na maioria dos casos, a síndrome de Cushing suprarrenal é provocada por uma neoplasia adrenocortical unilateral, que pode ser benigna (adenoma) ou maligna (carcinoma). A imensa maioria das suprarrenais hiperplásicas é ACTH-dependente, e a hiperplasia cortical primária dos córtices suprarrenais é causa rara de síndrome de Cushing. Existem duas variantes dessa entidade; a primeira se apresenta como macronódulos de tamanho variável (3 cm ou mais de diâmetro) e a segunda como micronódulos (1-3 mm).

MORFOLOGIA

As principais lesões da síndrome de Cushing são encontradas na hipófise e nas glândulas suprarrenais. A **hipófise,** na síndrome de Cushing, exibe alterações que variam com as diferentes causas. A alteração mais comum, resultante dos elevados níveis de glicocorticoides endógenos ou exógenos, é denominada **alteração hialina de Crooke**. Nessa condição, o citoplasma granular, basofílico normal das células produtoras de ACTH na hipófise anterior, é substituído por material homogêneo, levemente basofílico. Essa alteração é o resultado do acúmulo de filamentos queratínicos intermediários no citoplasma.

As alterações morfológicas nas glândulas suprarrenais também dependem da causa do hipercortisolismo e incluem: (1) atrofia cortical, (2) hiperplasia difusa, (3) hiperplasia macronodular ou micronodular ou (4) adenoma ou carcinoma.

Nos pacientes nos quais a síndrome resulta de glicocorticoides exógenos, a supressão do ACTH endógeno resulta em **atrofia cortical** bilateral, devida à ausência de estímulo da zona fasciculada e da zona reticular pelo ACTH. A zona glomerulosa é de espessura normal nesses casos porque essa porção do córtex funciona independentemente do ACTH. Nos casos de hipercortisolismo endógeno, ao contrário, as adrenais são hiperplásicas ou contêm neoplasia cortical. A **hiperplasia difusa** é encontrada em pacientes com síndrome de Cushing dependente de ACTH (Fig. 19-36). Ambas as glândulas estão aumentadas, sutil ou acentuadamente, cada



Figura 19-36 Hiperplasia difusa da suprarrenal (*embaixo*) em contraste com glândula suprarrenal normal (*em cima*). Na secção transversal, o córtex suprarrenal é amarelo e espessado, e nodularidade sutil é evidente. A glândula anormal era de um paciente com síndrome de Cushing dependente de ACTH, no qual as duas suprarrenais se apresentavam difusamente hiperplásicas. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico.

uma pesando até 30 g. O córtex suprarrenal está difusamente espessado e variavelmente nodular, embora este último não seja tão pronunciado como nos casos de hiperplasia nodular independente de ACTH. A cor amarela das glândulas difusamente hiperplásicas deriva da presença de células **ricas em lipídios**, que parecem vacuoladas à microscopia. Na hiperplasia cortical primária, o córtex é quase inteiramente substituído por **macro ou micronódulos**, sendo estes últimos compostos por nódulos de pigmentação escura de 1-3 mm. O pigmento supõe-se ser lipofuscina, um pigmento de desgaste (Capítulo 1).

Os **adenomas ou carcinomas funcionais** do córtex suprarrenal como fonte de cortisol não são morfologicamente distintos das neoplasias adrenais não funcionantes (descritas adiante). Tanto as lesões benignas quanto as malignas são mais comuns em mulheres entre os 30-50 anos. Os **adenomas** adrenocorticais são tumores amarelos circundados por cápsulas finas ou bem desenvolvidas, e a maioria pesa menos de 30 g (Fig. 19-37, A). Ao exame microscópico, elas são compostas por células semelhantes àquelas encontradas na zona fasciculada normal (Fig. 19-37, B). Os **carcinomas** associados à síndrome de Cushing, ao contrário, tendem a ser maiores do que os adenomas. Esses tumores são massas não encapsuladas que frequentemente excedem 200-300 g de peso, possuindo todas as características anaplásicas do câncer, conforme detalhado adiante. Nos tumores funcionais, tanto os benignos quanto os malignos, o córtex suprarrenal adjacente e o da glândula suprarrenal contralateral estão atróficos, como resultado da supressão do ACTH endógeno pelos altos níveis de cortisol.

Características Clínicas

Os sinais e sintomas da síndrome de Cushing representam um exagero das ações conhecidas dos glicocorticoides. A síndrome de Cushing geralmente se desenvolve gradualmente e, assim como muitas outras anomalias endócrinas, pode ser bastante sutil nos estágios iniciais. Uma importante exceção a esse início insidioso é a síndrome de Cushing associada aos carcinomas de pequenas células do pulmão, quando o curso rápido da doença subjacente impossibilita o desenvolvimento de muitos dos traços característicos. As manifestações iniciais da síndrome de Cushing incluem *hipertensão* e *ganho ponderal*. Com o tempo, a distribuição centrípeta mais característica do tecido adiposo se

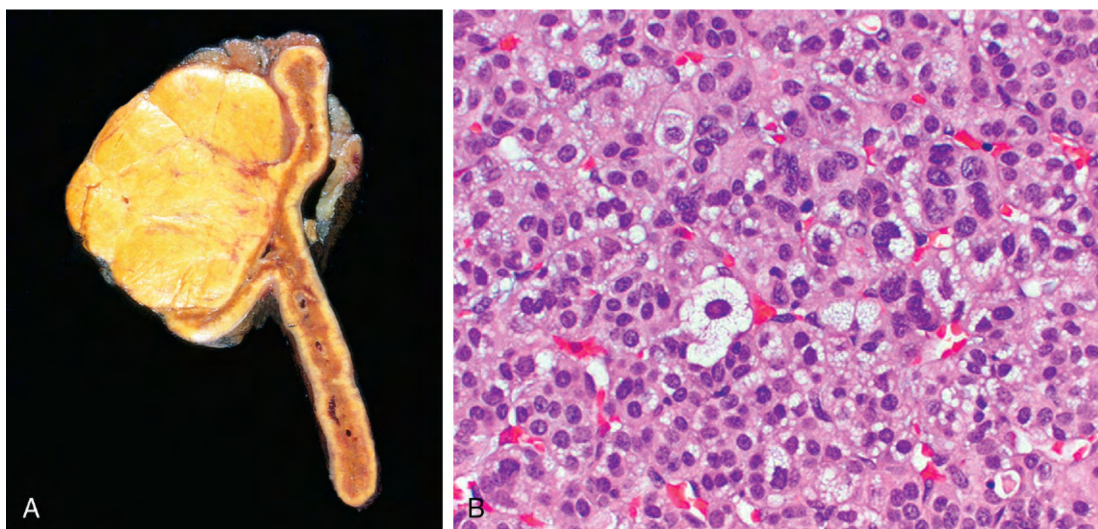


Figura 19-37 Adenoma adrenocortical. **A,** O adenoma é diferenciado da hiperplasia nodular pela sua natureza solitária e circunscrita. A condição funcional do adenoma adrenocortical não pode ser prognosticada a partir do seu aspecto macro ou microscópico. **B,** Características histológicas de um adenoma cortical suprarrenal. As células neoplásicas são vacuoladas devido à presença de lipídeos intracitoplasmáticos. Existe leve pleomorfismo nuclear. Atividade mitótica e necrose não são observadas.



Figura 19-38 Paciente com síndrome de Cushing. As características típicas incluem obesidade central, "fácies de lua cheia" e estrias abdominais. *(Reproduzida com permissão de Lloyd RV et al: Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)*

torna aparente, com a resultante obesidade do tronco, "fácies de lua cheia" e acúmulo de gordura na porção posterior do pescoço e costas ("corcova de búfalo"; Fig. 19-38). O hipercortisolismo provoca atrofia seletiva das fibras musculares de contração rápida (tipo II), com a resultante redução da massa muscular e fraqueza muscular proximal. Os glicocorticoides induzem gliconeogênese e inibem a captação da glicose pelas células, com resultantes *hiperglicemia*, *glicosúria* e *polidipsia*, simulando o diabetes melito. Os efeitos catabólicos sobre as proteínas provocam a perda de colágeno e a reabsorção de osso. Desse modo, a pele se torna fina, frágil, ferindo-se com facilidade; as *estrias cutâneas* são particularmente comuns na área abdominal. A reabsorção óssea resulta no desenvolvimento de *osteoporose*, com o consequente aumento da suscetibilidade às fraturas. Uma vez que os glicocorticoides suprimem a resposta imune, os pacientes com síndrome de Cushing também apresentam risco aumentado para uma variedade de infecções. Manifestações adicionais incluem *hirsutismo* e *anomalias menstruais*, assim como uma série de *distúrbios mentais*, incluindo alterações de humor, depressão e psicose franca. A síndrome de Cushing extrassuprarrenal provocada pela secreção de ACTH pela hipófise ou ectópica geralmente está associada a aumento da pigmentação cutânea secundária à atividade estimulante dos melanócitos da molécula precursora do ACTH.

RESUMO

Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing)

- A causa mais comum de hipercortisolismo é a administração exógena de esteroides.
- O hipercortisolismo endógeno é mais comumente secundário a um microadenoma hipofisário produtor de ACTH (*doença de Cushing*), seguido pelas neoplasias suprarrenais primárias (hipercortisolismo *independente de ACTH*) e a produção de ACTH por tumores (p. ex., câncer pulmonar de pequenas células).
- As características morfológicas na suprarrenal incluem atrofia cortical bilateral (na doença exógena induzida pelos esteroides), hiperplasia difusa ou nodular bilateral (achado mais comum na síndrome de Cushing endógena) ou neoplasia adrenocortical.

Hiperaldosteronismo

Hiperaldosteronismo é o termo genérico para um grupo de condições intimamente relacionadas caracterizadas pelo excesso crônico de secreção de aldosterona. O hiperaldosteronismo pode ser primário ou secundário a uma causa extrassuprarrenal. No *hiperaldosteronismo secundário*, a liberação de aldosterona ocorre em resposta à ativação do sistema renina angiotensina. Essa condição se caracteriza por *níveis plasmáticos aumentados de renina* e é encontrada em associação com:

- Redução da perfusão renal (nefroesclerose arteriolar, estenose da artéria renal)
- Hipovolemia arterial e edema (insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, síndrome nefrótica)
- Gravidez (provocada pelos aumentos induzidos pelo estrogênio do substrato plasmático da renina)

O *hiperaldosteronismo primário*, em contraposição, indica hiperprodução primária autônoma de aldosterona, com a resultante supressão do sistema renina-angiotensina e *redução da atividade da renina plasmática.* As potenciais causas de hiperaldosteronismo primário são:

- *Hiperaldosteronismo idiopático bilateral*, caracterizado por hiperplasia nodular bilateral das glândulas suprarrenais. Esse mecanismo é a causa subjacente mais comum do hiperaldosteronismo primário, sendo responsável por cerca de 60% dos casos. A patogenia não está clara.
- *Neoplasia adrenocortical* ou adenoma produtor de aldosterona (a causa mais comum), ou, raramente, carcinoma adrenocortical. Em aproximadamente 35% dos casos, o hiperaldosteronismo primário é provocado por adenoma solitário secretor de aldosterona, uma condição conhecida como *síndrome de Conn.*
- Raramente, o hiperaldosteronismo familial pode resultar de um defeito genético que leva a hiperatividade do gene *aldosterona* sintase, *CYP11B2.*

MORFOLOGIA

Os adenomas produtores de aldosterona são quase sempre lesões solitárias, pequenas (menores do que 2 cm de diâmetro), bem circunscritas. Eles são amarelo-brilhantes na superfície de corte e, surpreendentemente, compostos por células corticais carregadas de lipídios, que mais se assemelham às células da fasciculada do que às da glomerulosa (a fonte normal de aldosterona). Em geral, as células tendem a ser de tamanho e formato uniformes; ocasionalmente, existe algum pleomorfismo nuclear a celular. Um traço característico dos adenomas produtores de aldosterona é a presença de inclusões citoplasmáticas laminadas, conhecidas como **corpos de espironolactona**. São tipicamente encontrados após o

tratamento com o agente anti-hipertensivo espironolactona, que é a droga de escolha do hiperaldosteronismo primário. Ao contrário dos adenomas corticais associados à síndrome de Cushing, aqueles associados ao hiperaldosteronismo geralmente não suprimem a secreção de ACTH. Por conseguinte, o córtex suprarrenal adjacente e aquele da glândula contralateral não estão atróficos. A **hiperplasia idiopática bilateral** é marcada por hiperplasia difusa ou focal de células que se assemelham às da zona glomerulosa.

Características Clínicas

A característica clínica do hiperaldosteronismo é a hipertensão. Com taxa de prevalência estimada em 5-10% entre pacientes não selecionados, o hiperaldosteronismo primário pode constituir a causa mais comum de hipertensão secundária (isto é, hipertensão secundária a uma causa identificável). Os efeitos de longo prazo da hipertensão induzida pelo hiperaldosteronismo são o comprometimento cardiovascular (p. ex., hipertrofia ventricular esquerda e redução dos volumes diastólicos) e aumento na prevalência de eventos adversos como, por exemplo, os acidentes vasculares encefálicos e o infarto do miocárdio. A *hipocalemia* resulta da perda renal de potássio e, quando presente, pode provocar uma variedade de manifestações neuromusculares, incluindo fraqueza, parestesias, distúrbios visuais e, ocasionalmente, tetania franca. No hiperaldosteronismo primário, o tratamento varia de acordo com a causa. Os adenomas são passíveis de excisão cirúrgica. Em contrapartida, a intervenção cirúrgica não é muito benéfica em pacientes com hiperaldosteronismo primário devido à hiperplasia bilateral, que frequentemente ocorre em crianças e adultos jovens. Esses pacientes são mais bem tratados clinicamente com um *antagonista da aldosterona* como, por exemplo, a espironolactona. O tratamento do hiperaldosteronismo secundário se baseia na correção da causa subjacente da hiperestimulação do sistema renina-angiotensina.

Síndromes Adrenogenitais

O excesso de androgênios pode ser provocado por uma série de doenças, incluindo distúrbios gonadais primários e vários distúrbios suprarrenais primários. O córtex suprarrenal secreta dois compostos — a de-hidroepiandrosterona e a androstenediona — que necessitam da conversão para a testosterona nos tecidos periféricos para os seus efeitos androgênicos. Ao contrário dos androgênios gonadais, a formação suprarrenal de androgênios é regulada pelo ACTH; portanto, a secreção excessiva pode se apresentar como uma síndrome isolada ou em combinação com características da doença de Cushing. As causas suprarrenais de excesso de androgênios incluem *neoplasias adrenocorticais* e um grupo raro de distúrbios coletivamente denominado *hiperplasia suprarrenal congênita* (HAC). As neoplasias adrenocorticais associadas aos sintomas de excesso androgênico (*virilização*) mais provavelmente serão carcinomas do que adenomas. Eles são morfologicamente idênticos a outras neoplasias corticais funcionais ou não funcionais.

A HAC representa um grupo de distúrbios autossômicos recessivos, cada um caracterizado por um defeito hereditário em uma enzima envolvida na biossíntese esteroide suprarrenal, particularmente o cortisol. Nessas condições, a redução da produção de cortisol resulta em aumento compensatório na secreção de ACTH devido à ausência da inibição por *feedback*. A hiperplasia suprarrenal resultante provoca aumento da produção de esteroides precursores do cortisol que são, então, canalizados para a síntese de androgênios com atividade virilizante. Determinados defeitos enzimáticos também comprometem a secreção de aldosterona, adicionando a perda de sal à síndrome virilizante. *O defeito enzimático mais comum na HAC é a deficiência da 21-hidroxilase*, que é responsável por mais de 90% dos casos. A deficiência da 21-hidroxilase pode ser de graus variados, desde ausência total até perda discreta, dependendo da natureza da mutação subjacente envolvendo o gene *CYP21A2*, que codifica essa enzima.

MORFOLOGIA

Em todos os casos de HAC, as suprarrenais estão **bilateralmente hiperplásicas**, algumas vezes se expandindo 10-15 vezes o seu peso normal. O córtex suprarrenal está espessado e nodular e, ao corte, esse córtex alargado tem cor acastanhada, como resultado da depleção de todos os lipídios. As células em proliferação são, em sua maioria, compactas, eosinofílicas e depletadas de lipídios, entremeadas com células claras abarrotadas de lipídios. Além das anomalias corticais, a **displasia adrenomedular** também foi recentemente descrita em pacientes com deficiência da 21-hidroxilase perdedora de sal. Ela se caracteriza pela migração incompleta das células cromafins e corticais para o centro da glândula, com acentuada mescla de ninhos de células cromafins e corticais na periferia. A hiperplasia das células corticotróficas (produtoras de ACTH) está presente na hipófise anterior da maioria dos pacientes.

Características Clínicas

As manifestações clínicas da HAC são determinadas pela deficiência enzimática específica e incluem anomalias relacionadas ao metabolismo dos androgênios, homeostase do sódio e (nos casos graves) deficiência de glicocorticoides. Dependendo da natureza e da gravidade do defeito enzimático, o início dos sintomas clínicos pode ocorrer no período perinatal, tardiamente na infância ou (menos comumente) na vida adulta.

Na deficiência da 21-hidroxilase, a *atividade androgênica excessiva* provoca sinais de virilização nas mulheres, que variam da hipertrofia do clitóris e pseudo-hermafroditismo nas crianças a oligomenorreia, hirsutismo e acne nas meninas pós-puberais. Em homens, o excesso de androgênios está associado ao aumento da genitália externa e outras evidências de puberdade precoce em pacientes pré-puberais, e à oligoespermia em pacientes mais velhos. Em algumas formas de HAC (p. ex., deficiência da 11β-hidroxilase), os esteroides intermediários acumulados possuem atividade mineralocorticoide, com *retenção de sódio* e *hipertensão* resultantes. Nos demais casos, contudo, incluindo cerca de um terço das pessoas com deficiência da 21-hidroxilase, o defeito enzimático é grave o bastante para produzir deficiência mineralocorticoide, com a resultante *perda de sal* (*sódio*). A deficiência de cortisol expõe as pessoas com HAC ao risco de *insuficiência suprarrenal aguda* (posteriormente discutida).

A HAC deve ser suspeitada em qualquer neonato com genitália ambígua; a deficiência enzimática grave no primeiro ano de vida pode ser uma condição potencialmente fatal, com vômitos, desidratação e perda de sal. Nas variantes mais brandas, as mulheres podem se apresentar com retardo da menarca, oligomenorreia ou hirsutismo. Em todos esses casos, neoplasia ovariana produtora de androgênios deve ser excluída. O tratamento da HAC é feito com glicocorticoides exógenos que, além de proporcionarem níveis adequados de glicocorticoides,

também suprimem os níveis de ACTH, reduzindo, assim, a síntese excessiva dos hormônios esteroides responsáveis por muitas das anomalias clínicas.

RESUMO

Síndromes Adrenogenitais

- O córtex suprarrenal pode secretar um excesso de androgênios em um dos seguintes contextos: neoplasias adrenocorticais (geralmente carcinomas *virilizantes*) ou hiperplasia suprarrenal congênita (HAC).
- A HAC consiste em um grupo de distúrbios autossômicos recessivos caracterizados por defeitos na biossíntese dos esteroides, geralmente do cortisol; o subtipo mais comum é provocado pela deficiência da 21-hidroxilase.
- A redução da produção de cortisol provoca aumento compensatório da secreção de ACTH, que, por sua vez, estimula a produção de androgênios. Os androgênios possuem efeitos virilizantes, incluindo virilização nas mulheres (genitália ambígua, oligomenorreia, hirsutismo), puberdade precoce em homens e, em alguns casos, perda de sal (sódio) e hipotensão.
- A hiperplasia bilateral do córtex suprarrenal é característica.

INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL

A insuficiência suprarrenal, ou hipofunção, pode ser provocada por doença suprarrenal (hipoadrenalismo primário) ou pela redução do estímulo das suprarrenais resultante de deficiência de ACTH (hipoadrenalismo secundário). Os padrões de insuficiência adrenocortical podem ser divididos em três categorias gerais: (1) insuficiência adrenocortical *aguda* primária (crise suprarrenal); (2) insuficiência adrenocortical *crônica* primária (*doença de Addison*); e (3) insuficiência adrenocortical secundária.

Insuficiência Adrenocortical Aguda

A insuficiência adrenocortical aguda ocorre mais comumente nos cenários clínicos listados na Tabela 19-7. As pessoas com insuficiência adrenocortical crônica podem desenvolver uma crise aguda após qualquer estresse que sobrecarregue as suas reservas fisiológicas limitadas. Nos pacientes mantidos com corticosteroides exógenos, a retirada rápida dos esteroides ou o insucesso no aumento das doses de esteroides em resposta a um estresse agudo podem precipitar uma crise suprarrenal semelhante, devido à incapacidade das suprarrenais atróficas em produzirem hormônios glicocorticoides. A *hemorragia suprarrenal maciça* pode destruir suficientemente o córtex suprarrenal para produzir insuficiência adrenocortical. Essa condição pode ocorrer em pacientes mantidos em terapia anticoagulante, em pacientes no pós-operatório que desenvolvem coagulação intravascular disseminada, durante a gravidez e em pacientes que sofrem de sepse devastadora; neste último contexto, é conhecida como síndrome de Waterhouse-Friderichsen (Fig. 19-39). Essa síndrome catastrófica é classicamente associada à septicemia pela *Neisseria meningitidis*, mas também pode ser provocada por outros organismos, incluindo *Pseudomonas* spp., pneumococos e *Haemophilus influenzae*. A patogenia da síndrome de Waterhouse-Friderichsen permanece incerta, mas provavelmente envolve a lesão vascular induzida por endotoxinas com coagulação intravascular disseminada associada (Capítulo 3).

Tabela 19-7 Causas de Insuficiência Suprarrenal

Aguda
Síndrome de Waterhouse-Friederichsen
Retirada súbita da terapia de longo prazo com corticosteroides
Estresse em pacientes com insuficiência suprarrenal crônica subjacente
Crônica
Adrenalite autoimune (60-70% dos casos nos países desenvolvidos) — inclui SPA1 e SPA2
Tuberculose
Síndrome de imunodeficiência adquirida
Doença metastática
Amiloidose sistêmica
Infecções fúngicas
Hemocromatose
Sarcoidose

SPA1, SPA2, síndromes poliendócrinas autoimunes dos tipos 1 e 2.

Insuficiência Adrenocortical Crônica: Doença de Addison

A doença de Addison, ou insuficiência adrenocortical crônica, é um distúrbio raro resultante da destruição progressiva do córtex suprarrenal. Mais de 90% de todos os casos são atribuíveis a um destes quatro distúrbios: *adrenalite autoimune*, *tuberculose*, *síndrome de imunodeficiência adquirida* (AIDS) ou *câncer metastático* (Tabela 19-7).

- A *adrenalite autoimune* é responsável por 60-70% dos casos, sendo de longe a causa mais comum de insuficiência suprarrenal primária nos países desenvolvidos. Como diz o nome, destruição autoimune das células produtoras de esteroides e autoanticorpos para várias enzimas fundamentais

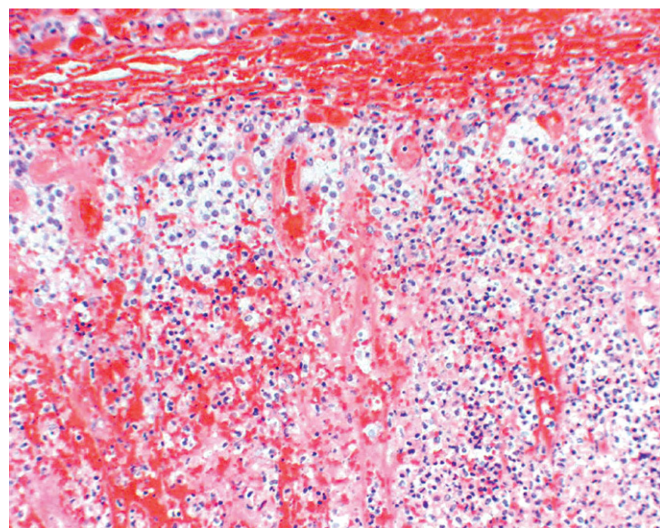


Figura 19-39 Síndrome de Waterhouse-Friederichsen. Hemorragia suprarrenal bilateral em lactente com sepse devastadora, resultando em insuficiência suprarrenal aguda. Na necropsia, as suprarrenais encontravam-se grosseiramente hemorrágicas e contraídas; nessa microfotografia, pouca arquitetura cortical residual é discernível.

da esteroidogênese foi detectada nos pacientes afetados. A adrenalite autoimune ocorre em uma das duas *s*índromes *p*oliendócrinas *a*utoimunes: SPA1, que é provocada por mutações no gene *regulador autoimune* (*AIRE*) no cromossomo 21, que se caracteriza por candidíase mucocutânea crônica e anomalias da pele, do esmalte dentário e das unhas (distrofia ectodérmica), ocorrendo em associação com uma combinação de distúrbios autoimunes órgão-específicos (adrenalite autoimune, hipoparatireoidismo autoimune, hipogonadismo idiopático, anemia perniciosa), que resulta na destruição dos órgãos-alvo. A proteína AIRE está envolvida na expressão de antígenos teciduais no timo e na eliminação de células T específicas para esses antígenos (Capítulo 4). O segundo cenário é o da SPA2, que se manifesta no início da vida adulta, exibindo uma combinação de insuficiência suprarrenal e tireoidite autoimune ou diabetes do tipo 1. Ao contrário da SPA1, na SPA2 a candidíase mucocutânea, a displasia ectodérmica e o hipoparatireoidismo autoimune não ocorrem.

- As *infecções,* particularmente a tuberculose e aquelas produzidas por fungos, também podem provocar insuficiência adrenocortical crônica primária. A adrenalite tuberculosa, que já foi responsável por até 90% dos casos de doença de Addison, se tornou menos comum com o advento da terapia antituberculosa. No entanto, com o ressurgimento da tuberculose em muitos centros urbanos, essa causa de deficiência suprarrenal deve ser levada em consideração. Quando presente, a adrenalite tuberculosa geralmente está associada à infecção ativa em outros locais, particularmente os pulmões e o trato geniturinário. Entre os fungos, as infecções disseminadas provocadas pelo *Histoplasma capsulatum* e o *Coccidioides immitis* também podem resultar em insuficiência suprarrenal crônica. Os pacientes com AIDS estão em risco de desenvolvimento de insuficiência suprarrenal decorrente de diversas complicações infecciosas (citomegalovírus, *Mycobacterium avium-intracellulare*) e não infecciosas (sarcoma de Kaposi) da sua doença.
- As *neoplasias metastáticas* envolvendo as suprarrenais constituem outra potencial causa de insuficiência suprarrenal. As suprarrenais são um local bastante comum para as metástases em pacientes com carcinomas disseminados. Embora a função suprarrenal esteja preservada na maior parte desses casos, os crescimentos metastáticos algumas vezes destroem o córtex suprarrenal o suficiente para produzirem um grau de insuficiência suprarrenal. Os carcinomas de pulmão e de mama constituem a fonte da maioria das metástases nas suprarrenais, embora muitas outras neoplasias, incluindo os carcinomas gastrointestinais, os melanomas malignos e as neoplasias hematopoiéticas, também possam metastatizar para o órgão.

Insuficiência Adrenocortical Secundária

Qualquer distúrbio do hipotálamo e da hipófise, como, por exemplo, câncer metastático, infecção, infarto ou irradiação que reduza o débito de ACTH, leva a uma síndrome de hipoadrenalismo que possui muitas semelhanças com a doença de Addison. *Na doença secundária, a hiperpigmentação da doença de Addison primária está ausente porque os níveis de hormônio melanotrófico estão baixos* (discutido adiante). A deficiência de ACTH pode ocorrer isoladamente, mas, em alguns casos, é só uma parte do pan-hipopituitarismo, associado a deficiências múltiplas de hormônios trópicos. Nos pacientes com doença primária, os níveis séricos de ACTH podem ser normais, mas a destruição do córtex suprarrenal não permite uma resposta ao ACTH exogenamente administrado sob a forma de um aumento dos níveis plasmáticos de cortisol. Em contraposição, a insuficiência adrenocortical secundária se caracteriza pelo baixo ACTH sérico e imediata elevação dos níveis plasmáticos de cortisol em resposta à administração de ACTH.

MORFOLOGIA

O aspecto das glândulas suprarrenais varia de acordo com a causa da insuficiência adrenocortical. No **hipoadrenalismo secundário**, as suprarrenais estão reduzidas a estruturas pequenas e achatadas que geralmente conservam a sua cor amarelada devido a pequenas quantidades residuais de lipídios. Uma borda uniforme e fina de córtex amarelo atrófico circunda a medula central intacta. A avaliação histológica revela atrofia das células corticais com perda de lipídios citoplasmáticos, particularmente na zona fasciculada e na zona reticulada. A **adrenalite autoimune primária** se caracteriza por glândulas irregularmente atrofiadas, que podem ser extremamente difíceis de identificar no interior do tecido adiposo suprarrenal. Ao exame histológico, o córtex contém apenas células corticais residuais espalhadas em uma trama colapsada de tecido conjuntivo. Um infiltrado linfoide variável está presente no córtex e pode se estender para a medula subjacente (Fig. 19-40). A medula não se mostra afetada. Nas **doenças tuberculósica ou fúngica**, a arquitetura suprarrenal pode estar apagada por uma reação inflamatória granulomatosa idêntica àquela encontrada em outros locais de infecção. Quando o hipoadrenalismo é provocado por **carcinoma metastático**, as suprarrenais estão aumentadas e a sua arquitetura normal está obscurecida pela neoplasia infiltrante.

Características Clínicas

Em geral, as manifestações da insuficiência adrenocortical não surgem até que pelo menos 90% do córtex suprarrenal tenha sido comprometido. As manifestações iniciais frequentemente incluem fraqueza progressiva e cansaço fácil, que podem ser descartados como queixas inespecíficas. Os *distúrbios gastrointestinais* são comuns e incluem anorexia, náusea, vômitos, perda de peso e diarreia. Nos pacientes com doença suprarrenal primária, os níveis aumentados do hormônio precursor do ACTH estimulam os melanócitos, com a resultante hiperpigmentação da pele e das superfícies mucosas. Face, axilas, mamilos, aréolas e períneo são locais particularmente comuns de hiperpigmentação. Em contraposição, a hiperpigmentação não é observada nos pacientes com insuficiência adrenocortical secundária. A redução da atividade mineralocorticoide (aldosterona) nos pacientes

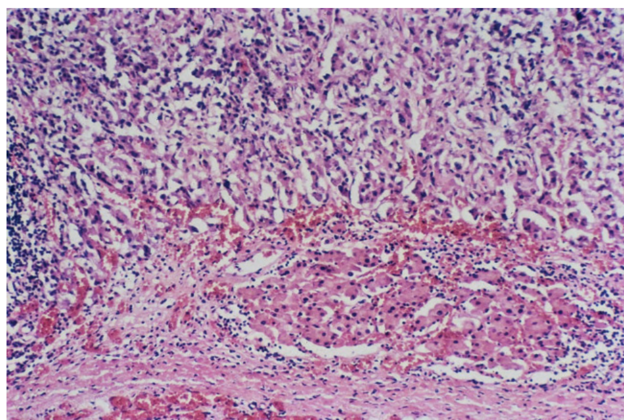


Figura 19-40 Adrenalite autoimune. Além da perda de tudo, menos de uma faixa subcapsular de células corticais, há um extenso infiltrado de células mononucleares.

com insuficiência suprarrenal primária resulta em retenção de potássio e perda de sódio, com consequente *hipercalemia*, *hiponatremia*, *depleção volumétrica* e *hipotensão*, enquanto o hipoadrenalismo secundário se caracteriza por débito deficiente de cortisol e androgênios, mas com síntese normal ou quase normal de aldosterona. Hipoglicemia ocasionalmente pode ocorrer como resultado da deficiência de glicocorticoides e do comprometimento da gliconeogênese. Estresses como infecções, trauma ou procedimentos cirúrgicos nos pacientes afetados podem precipitar uma crise suprarrenal aguda, manifestada por vômitos intratáveis, dor abdominal, hipotensão, coma e colapso vascular. O óbito se segue rapidamente, a menos que os corticosteroides sejam imediatamente repostos.

RESUMO

Insuficiência Adrenocortical (Hipoadrenalismo)

- A insuficiência adrenocortical primária pode ser aguda (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) ou crônica (doença de Addison).
- A insuficiência suprarrenal crônica no mundo ocidental é mais frequentemente secundária à adrenalite autoimune, que ocorre no contexto de uma das duas síndromes poliendócrinas: PSA1 (provocada por mutações do gene AIRE) ou PSA2.
- A tuberculose e as infecções devidas a patógenos oportunistas associados ao vírus da imunodeficiência humana e a tumores metastáticos para as suprarrenais constituem outras importantes causas de hipoadrenalismo crônico.
- Os pacientes tipicamente se apresentam com fadiga, cansaço, fraqueza e distúrbios gastrointestinais. A insuficiência adrenocortical primária também se caracteriza por altos níveis de ACTH com pigmentação cutânea associada.

NEOPLASIAS ADRENOCORTICAIS

Deveria ser óbvio, a partir da discussão da hiperfunção suprarrenal, que as neoplasias suprarrenais funcionais podem ser responsáveis por muitas das várias formas de hiperadrenalismo. Enquanto os adenomas funcionais estão mais comumente associados ao hiperaldosteronismo e à síndrome de Cushing, uma neoplasia virilizante mais provavelmente será um carcinoma. Nem todas as neoplasias adrenocorticais, contudo, elaboram hormônios esteroides. A determinação de uma neoplasia cortical ser funcional ou não se baseia na avaliação clínica e na dosagem do hormônio ou dos seus metabólitos em laboratório.

MORFOLOGIA

Os **adenomas adrenocorticais** foram previamente descritos nas discussões relativas à síndrome de Cushing e hiperaldosteronismo. A maior parte dos adenomas corticais não provoca hiperfunção e geralmente é encontrada como achado incidental no momento da necropsia ou durante a pesquisa abdominal por imagens devido a uma causa não relacionada. De fato, a denominação meio jocosa "**incidentaloma suprarrenal**" penetrou no vocabulário médico para descrever esses tumores incidentalmente descobertos**.** À superfície de corte, os adenomas geralmente são amarelos a amarelo-acastanhados, devido à presença de lipídios no interior das células neoplásicas (Fig. 19-37). Como regra geral, eles são pequenos, com média de 1-2 cm de diâmetro. Ao exame microscópico, os adenomas são compostos por células semelhantes àquelas que preenchem o córtex suprarrenal normal. Os núcleos tendem a ser pequenos, embora algum grau de polimorfismo possa ser encontrado nas lesões benignas (**atipia endócrina**). O citoplasma das células neoplásicas varia de eosinofílico a vacuolado, dependo do seu conteúdo lipídico; a atividade mitótica geralmente é imperceptível.

Os **carcinomas adrenocorticais** são neoplasias raras que podem ocorrer em qualquer idade, incluindo a infância. Duas causas hereditárias raras de carcinomas corticais suprarrenais são a síndrome de Li-Fraumeni (Capítulo 5) e a síndrome de Beckwith-Wiedemann (Capítulo 6). Na maior parte dos casos, os carcinomas adrenocorticais são tipicamente lesões grandes, invasivas, que apagam a glândula normal. Aos cortes são lesões diversificadas, mal demarcadas, contendo áreas de necrose, hemorragia e alteração cística (Fig. 19-41). O exame microscópico tipicamente mostra que esses tumores são compostos por células bem diferenciadas que se assemelham àquelas observadas nos adenomas corticais, ou células bizarras, pleomórficas, que podem ser de difícil distinção daquelas de um carcinoma indiferenciado metastático para a suprarrenal (Fig. 19-42). Os cânceres suprarrenais possuem forte tendência para invadir a veia suprarrenal, a veia cava e os linfáticos. As metástases para

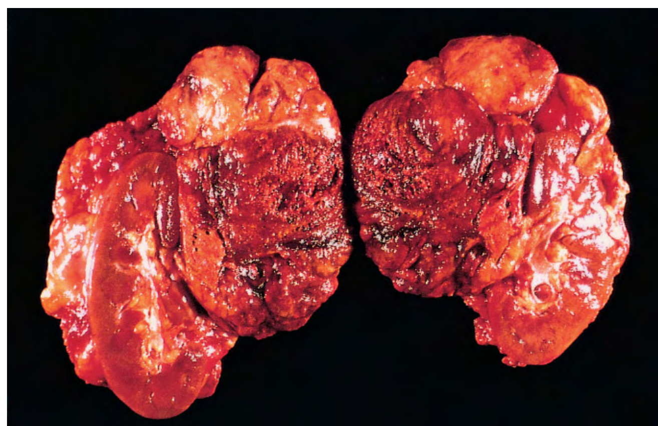


Figura 19-41 Carcinoma suprarrenal. O tumor reduz o tamanho do rim e comprime o seu polo superior. Ele é, em grande parte, hemorrágico e necrótico.

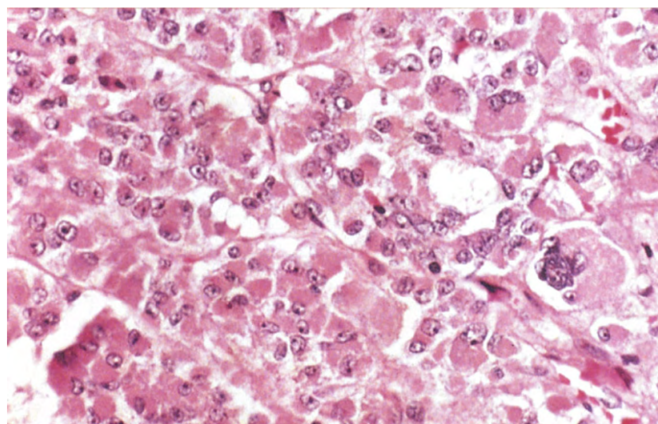


Figura 19-42 Carcinoma suprarrenal com acentuada anaplasia.

linfonodos regionais e periaórticos são comuns, assim como a disseminação hematogênica a distância para os pulmões e outras vísceras. As metástases ósseas são raras. A sobrevivência média do paciente é de dois anos. Observe-se que os carcinomas metastáticos para o córtex suprarrenal são significativamente mais frequentes do que um carcinoma adrenocortical primário.

MEDULA SUPRARRENAL

A medula suprarrenal é embriológica, funcional e estruturalmente distinta do córtex suprarrenal. Ela é preenchida por células provenientes da crista neural (*células cromafins*) e pelas suas células de sustentação (sustentaculares). As células cromafins, assim nomeadas devido à sua cor marrom-preta após a exposição ao dicromato de potássio, sintetizam e secretam catecolaminas em resposta a sinais de fibras nervosas pré-ganglionares no sistema nervoso simpático. Coleções semelhantes de células estão distribuídas por todo o corpo no sistema paraganglionar extrassuprarrenal. As doenças mais importantes da medula suprarrenal são as neoplasias, que incluem neoplasias neuronais (incluindo neuroblastomas e tumores mais maduros das células ganglionares) e neoplasias compostas de células cromafins (feocromocitomas).

TUMORES DA MEDULA SUPRARRENAL

Feocromocitoma

Os feocromocitomas são neoplasias compostas por células cromafins que, assim como as suas contrapartes não neoplásicas, sintetizam e liberam catecolaminas e, em alguns casos, outros hormônios peptídicos. Esses tumores são de especial importância porque, embora raros, (assim como os adenomas secretores de aldosterona) dão origem a uma forma cirurgicamente corrigível de hipertensão.

Os feocromocitomas geralmente endossam uma conveniente "regra dos 10":

- *10% dos feocromocitomas são extrassuprarrenais,* ocorrendo em locais como o órgão de Zuckerkandl e o corpo carótido, onde geralmente são chamados *paragangliomas*, e não de feocromocitomas.
- *10% dos feocromocitomas suprarrenais são bilaterais*; essa proporção pode subir para 50% nos casos que estão associados às síndromes familiares.
- *10% dos feocromocitomas suprarrenais são malignos*, embora a hipertensão associada represente uma complicação grave potencialmente fatal mesmo de tumores *benignos*. A malignidade evidente é um pouco mais comum nos tumores que surgem em sítios extrassuprarrenais.
- Uma regra de 10% "tradicional" que foi modificada diz respeito aos casos familiais. Reconhece-se atualmente que *até 25% das pessoas com feocromocitomas e paragangliomas são portadoras de uma mutação da linhagem germinativa* em pelo menos um dos seis genes conhecidos, incluindo o *RET*, que provoca as síndromes NEM do tipo 2 (posteriormente descritas); *NF1*, causadora da neurofibromatose do tipo 1 (Capítulo 21); *VHL*, que origina a doença de von Hippel-Lindau (Capítulos 13 e 22) e três genes codificando subunidades no interior do complexo succinato desidrogenase (*SDHB*, *SDHC* e *SDHD*), que está envolvido na fosforilação oxidativa mitocondrial.

MORFOLOGIA

Os feocromocitomas variam em tamanho de lesões pequenas e circunscritas, confinadas à suprarrenal, a grandes massas hemorrágicas que pesam vários quilos. À superfície de corte, os feocromocitomas menores são lesões amarelo-acastanhadas, bem definidas, que comprimem a suprarrenal adjacente (Fig. 19-43). As lesões maiores tendem a ser hemorrágicas, necróticas e císticas, e tipicamente obliteram a glândula suprarrenal. A incubação de tecido fresco com dicromato de potássio torna o tumor marrom-escuro, conforme anteriormente observado.

Ao exame microscópico, os feocromocitomas são compostos por células cromafins poligonais a fusiformes, e as suas células de sustentação, compartimentadas em pequenos ninhos, ou **Zellballen**, por uma rica trama vascular (Fig. 19-44). O citoplasma das células neoplásicas frequentemente possui aspecto finamente granulado, destacado por uma variedade de colorações com prata, devido à presença de grânulos contendo catecolaminas. A microscopia eletrônica revela número variável de grânulos elétron-densos envoltos por membrana, representando catecolaminas e, algumas vezes, outros peptídeos. Os núcleos das células neoplásicas frequentemente

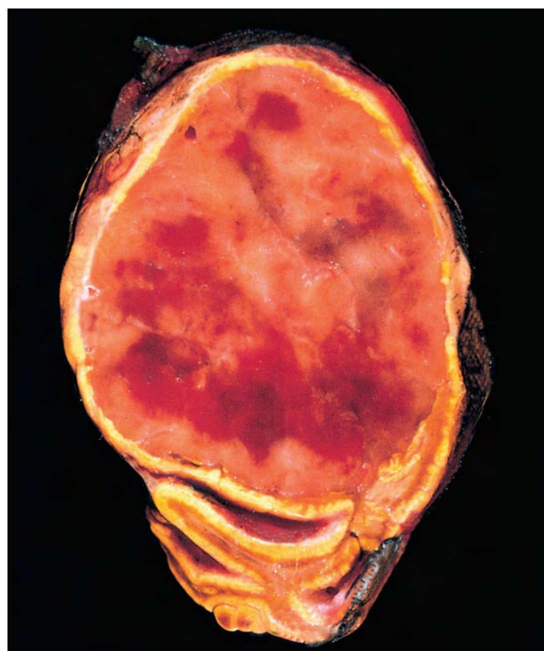


Figura 19-43 Feocromocitoma. O tumor está confinado dentro de um córtex adelgaçado e demonstra áreas de hemorragia. A suprarrenal residual em formato de vírgula é observada embaixo.

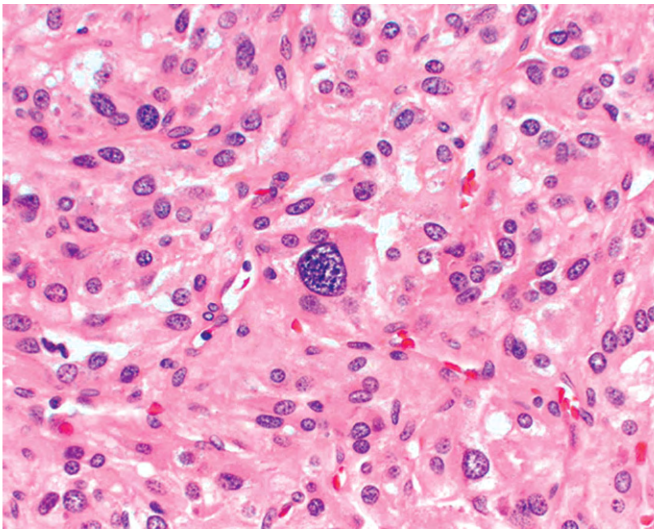


Figura 19-44 Microfotografia de um feocromocitoma demonstrando os ninhos celulares característicos (*Zellballen*) com citoplasma abundante. Os grânulos contendo catecolamina não são visíveis nessa preparação. Não é raro encontrar células bizarras mesmo em feocromocitomas que são biologicamente benignos, e esse critério, por si só, não deve ser usado para diagnosticar malignidade.

são bastante pleomórficos. Tanto a invasão capsular quanto a vascular podem ser encontradas nas lesões benignas, e a mera presença de figuras mitóticas não implica malignidade. **Portanto, o diagnóstico definitivo da malignidade nos feocromocitomas se baseia exclusivamente na presença de metástases.** Estas podem envolver linfonodos regionais, assim como sítios mais distantes, incluindo fígado, pulmão e osso.

Características Clínicas

A manifestação clínica predominante do feocromocitoma é a *hipertensão*. A apresentação característica com um episódio hipertensivo é de elevação abrupta, vertiginosa, da pressão sanguínea, associada a taquicardia, palpitações, cefaleia, sudorese, tremor e sensação de apreensão. Esses episódios também podem estar associados a dor abdominal ou torácica, náuseas e vômitos. Na prática clínica, *episódios paroxísticos isolados de hipertensão ocorrem em menos da metade dos pacientes* com feocromocitoma. Em cerca de dois terços dos pacientes, a hipertensão ocorre na forma de elevação crônica, mantida, da pressão sanguínea, embora um elemento de hipertensão lábil frequentemente também esteja presente. Seja ela mantida ou episódica, a hipertensão está associada a aumento do risco de isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca, lesão renal e acidentes vasculares encefálicos. A morte súbita cardíaca pode ocorrer, provavelmente secundária à irritabilidade miocárdica induzida pelas catecolaminas e arritmias ventriculares. Em alguns casos, os feocromocitomas secretam outros hormônios, como, por exemplo, o ACTH e a somatostatina, e podem, portanto, estar associados a características clínicas relacionadas aos efeitos desses outros hormônios peptídicos. O diagnóstico laboratorial de feocromocitoma se baseia na demonstração do aumento da excreção urinária de catecolaminas livres e dos seus metabólitos, como o ácido vanililmandélico e as metanefrinas. Feocromocitomas isolados benignos são tratados com excisão cirúrgica. Nas lesões multifocais, o tratamento de longo prazo da hipertensão pode ser necessário.

Neuroblastoma e Outras Neoplasias Neuronais

O neuroblastoma é o tumor sólido extracraniano mais comum da infância. Essas neoplasias ocorrem mais comumente durante os primeiros cinco anos de vida e podem surgir durante o primeiro ano. Os neuroblastomas podem ocorrer em qualquer parte do sistema nervoso e, ocasionalmente, no interior do cérebro, mas são mais comuns no abdome. A maior parte desses tumores provém da medula suprarrenal ou dos gânglios simpáticos retroperitoneais. A maioria dos neuroblastomas é esporádica, embora casos familiais também tenham sido descritos. Esses tumores são discutidos no Capítulo 6, juntamente com as neoplasias pediátricas.

SÍNDROMES DE NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA

As síndromes de NEM constituem um grupo de doenças hereditárias que resultam em lesões proliferativas (hiperplasias, adenomas e carcinomas) de múltiplos órgãos endócrinos. Assim como outros distúrbios cancerosos hereditários (Capítulo 5), os tumores endócrinos que surgem no contexto das síndromes NEM possuem determinadas características que não são compartilhadas com as suas contrapartes esporádicas:

- Esses tumores ocorrem em *idade mais precoce* do que é típico para os cânceres esporádicos.
- Eles surgem em *múltiplos órgãos endócrinos*, *sincrônica* ou *metacronicamente*.
- Mesmo que em um órgão, esses tumores frequentemente são *multifocais*.
- Os tumores geralmente são precedidos por um *estágio de hiperplasia endócrina assintomática* envolvendo a célula de origem do tumor (p. ex, os pacientes com NEM-2 quase universalmente demonstram hiperplasia das células C no parênquima tireoidiano adjacente aos carcinomas medulares da tireoide).
- Esses tumores geralmente são *mais agressivos* e *recidivam* em proporção mais alta de casos do que tumores endócrinos semelhantes que ocorrem esporadicamente.

O desvendamento da base genética das síndromes NEM com a aplicação clínica desse conhecimento na tomada de decisões terapêuticas tem constituído uma das histórias de sucesso da pesquisa translacional. As características importantes das síndromes NEM serão discutidas a seguir.

Neoplasia Endócrina Múltipla do Tipo 1

A NEM do tipo 1 é herdada em padrão autossômico dominante. O gene *(MEN1)* está localizado em 11q13 e é um gene supressor tumoral. Desse modo, acredita-se que a inativação de ambos os alelos do gene constitua a base para a tumorigênese. Os órgãos mais comumente envolvidos são as paratireoides, o pâncreas e a pituitária – os "três pês".

- *Paratireoides: O hiperparatireoidismo primário* é a manifestação mais comum da NEM-1 (80-95% dos pacientes), constituindo a manifestação inicial do distúrbio na maioria dos pacientes, surgindo em quase todos os pacientes por volta da idade de 40-50 anos. As anomalias paratireoidianas incluem hiperplasia e adenomas.
- *Pâncreas:* Os tumores endócrinos do pâncreas constituem a principal causa de óbito na NEM-1. Esses tumores geralmente são agressivos e se manifestam com doença metastática. Não é raro encontrar múltiplos "microadenomas" espalhados por todo o pâncreas em conjunto com uma ou duas lesões dominantes. Os tumores endócrinos pancreáticos frequentemente são funcionais (isto é, secretam hormônios). A síndrome de Zollinger-Ellison, associada aos gastrinomas, e a hipoglicemia, relacionada aos insulinomas, constituem manifestações endócrinas comuns. Ressalte-se que os gastrinomas que surgem na síndrome NEM-1 muito mais provavelmente se localizarão no interior do duodeno do que no pâncreas.
- *Hipófise:* O tumor hipofisário mais frequente em pacientes com NEM-1 é o macroadenoma secretor de prolactina. Em alguns casos, a acromegalia se desenvolve em associação com tumores secretores de somatotrofina.

Neoplasia Endócrina Múltipla do Tipo 2

A NEM do tipo 2 compreende dois grupos distintos de distúrbios que estão unidos pela ocorrência de mutações ativadoras (isto é, com ganho de função) do *RET* proto-oncogene no lócus cromossômico 10q11.2. Uma forte *correlação genótipo-fenótipo* foi identificada para as síndromes NEM-2, e diferenças nos padrões de mutação são responsáveis por características variáveis nos dois subtipos. A NEM-2 é herdada em padrão autossômico dominante.

Neoplasia Endócrina Múltipla do Tipo 2A

Os órgãos comumente envolvidos na NEM-2A incluem:

- *Tireoide:* O carcinoma medular da tireoide se desenvolve em virtualmente todos os casos não tratados, e os tumores geralmente ocorrem nas primeiras duas décadas de vida. Os tumores comumente são multifocais e os focos de hiperplasia das células C podem ser encontrados na tireoide adjacente. O *câncer medular de tireoide familial* é uma variante da NEM-2A caracterizada por cânceres medulares de tireoide, mas não pelas outras manifestações características listadas aqui. Em comparação com a NEM-2, o carcinoma medular familial ocorre tipicamente em idade mais avançada e segue um curso mais indolente.
- *Medula suprarrenal:* Os feocromocitomas suprarrenais se desenvolvem em cerca de 50% dos pacientes; felizmente, não mais do que 10% desses tumores são malignos.
- *Paratireoides:* Aproximadamente 10-20% dos pacientes desenvolvem hiperplasia das glândulas paratireoides com manifestações de hiperparatireoidismo primário.

Neoplasia Endócrina Múltipla do Tipo 2B

Os pacientes com NEM-2B são portadores de uma mutação *RET* distinta da linhagem germinativa envolvendo a alteração de um único aminoácido. Os órgãos comumente envolvidos incluem a tireoide e a medula suprarrenal. O espectro da doença tireoidiana e suprarrenal é semelhante ao do NEM-2A, com as seguintes diferenças:

- O *hiperparatireoidismo primário não se desenvolve* nos pacientes com NEM-2B.
- As *manifestações extraendócrinas* são características em pacientes com NEM-2B. Elas incluem ganglioneuromas de sítios mucosos (trato gastrointestinal, lábios, língua) e *hábito marfanoide*, no qual os ossos excessivamente longos do esqueleto axial têm aspecto que se assemelha ao da síndrome de Marfan (Capítulo 6).

Antes do advento dos exames genéticos, os pais dos pacientes com a síndrome NEM-2 eram triados com exames bioquímicos anuais, que frequentemente careciam de sensibilidade. Atualmente, os exames genéticos de rotina identificam os portadores de mutações *RET* mais cedo e mais confiavelmente em parentes NEM-2; *todas as pessoas portadoras de mutações RET na linhagem germinativa são aconselhadas a realizar tireoidectomia profilática para prevenir o inevitável desenvolvimento de carcinomas medulares*.

BIBLIOGRAFIA

Akirav EM, Ruddle NH, Herold KC: The role of AIRE in human autoimmune disease. Nat Rev Endocrinol 7:25, 2011. *[A comprehensive review on the function of AIRE gene, mutations of which are responsible for autoimmune adrenalitis and other manifestations of APS1.]*

Almeida MQ, Stratakis CA: Solid tumors associated with multiple endocrine neoplasias. Cancer Genet Cytogenet 203:30, 2010. *[An expert review on the spectrum of tumors observed in various MEN subtypes.]*

Bahn RS: Graves ophthalmopathy. N Engl J Med 362:726, 2010. *[A well-rounded article on the pathogenic mechanisms and management of ocular manifestations in Graves disease.]*

Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G: Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. Nature 464:1293, 2010. *[An authoritative review on multiple facets of type 1 diabetes.]*

Cibas ES: Fine-needle aspiration in the work-up of thyroid nodules. Otolaryngol Clin North Am 43:257, 2010. *[A review on the most commonly used technique for diagnosing thyroid nodules from an expert on the histopathology and cytology of this disease.]*

Donath MY, Shoelson SE: Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol, 2011. *[An authoritative review on inflammatory mechanisms leading to beta cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes.]*

Ekeblad S: Islet cell tumors. Adv Exp Med Biol 654:771, 2010. *[A comprehensive review on pancreatic neuroendocrine tumors, including genetics, histopathology, and clinical features.]*

Klibanski A: Clinical practice: prolactinomas. N Engl J Med 362:1219, 2010. *[An up-to-date review on the most common subtype of pituitary adenomas.]*

Leavy O: IAPP stokes the pancreatic fire. Nat Rev Immunol 10:748, 2010. *[A review highlighting the pathogenic role played by islet amyloid in aggravating beta cell dysfunction in type 2 diabetes.]*

Mazzone T, Chait A, Plutzky J: Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. Lancet 371:1800, 2008. *[A well-rounded summary of the pathogenic mechanisms influencing cardiovascular risk, one of the most important contributors to mortality in type 2 diabetes.]*

McCarthy MI: Genomics, type 2 diabetes and obesity. N Engl J Med 363:2339, 2010. *[A summary of the major "diabetogenic" loci implicated in type 2 diabetes.]*

Michels AW, Eisenbarth GS: Immunologic endocrine disorders. J Allergy Clin Immunol 125:S226, 2010. *[A broad-spectrum and well-written review on immune-mediated endocrine diseases, including several that are discussed in this chapter.]*

Nieman LK: Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 95:4106, 2010. *[A comprehensive review on incidental adrenal lesions that are being increasingly identified owing to greater use of sensitive imaging techniques.]*

Pivonello R, DeMartino MC, DeLeo M: Cushing syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 37:135, 2008. *[A succinct clinical review on causes and manifestations of Cushing syndrome.]*

Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: Lipid-induced insulin resistance: unraveling the mechanism. Lancet 75:2267, 2010. *[A scholarly review on the "adipo-insulin axis," which is one of the most profound influences on type 2 diabetes.]*

Silverberg SJ, Bilzekian JP: The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:494, 2006. *[An older but still outstanding review on primary hyperparathyroidism.]*

Tomer Y, Huber A: The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. J Autoimmun 32:231, 2009. *[An outstanding review on genetic and environmental contributions to the pathogenesis of autoimmune thyroid disorders, including Graves disease and Hashimoto thyroiditis.]*

Xing M: Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3 kinase/Akt pathway in thyroid cancer. Thyroid 20:697, 2010. *[A comprehensive review on one of the most commonly afflicted pathways in follicular neoplasms of the thyroid.]*

Página deixada intencionalmente em branco

CAPÍTULO

20 Ossos, Articulações e Tumores de Tecidos Moles

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

O sistema musculoesquelético e as conexões neurais integradas permitem a locomoção pelo corpo humano. Além de proporcionar os pontos de apoio e as alavancas contra os quais os músculos contraem para permitir os movimentos, o esqueleto é fundamental para a homeostase de minerais (particularmente do cálcio) e também para a proteção das vísceras, fornecendo ainda um ambiente favorável ao desenvolvimento de células-tronco, tanto hematopoiéticas como mesenquimais. A expressão "doenças dos ossos e das articulações" envolve grande número de doenças que variam desde tumores benignos localizados no tecido ósseo e de tecidos moles, como o osteocondroma e o lipoma, respectivamente, até doenças generalizadas, como a osteoporose e a osteogênese imperfeita. Neste capítulo, consideraremos primeiramente algumas das doenças mais comuns que afetam os ossos e as articulações, para em seguida discutirmos tumores que se originam nos vários tecidos moles do corpo. As doenças dos músculos e dos nervos são discutidas no Capítulo 21.

OSSOS

O sistema esquelético é composto por 206 ossos que variam no tamanho e no formato, e que estão interconectados por uma variedade de articulações que permitem ampla gama de movimentos e promovem a estabilidade estrutural. Os ossos são compostos essencialmente por um tipo exclusivo de tecido conjuntivo mineralizado — o tecido ósseo — que sofre mineralização com uma mistura distinta representada por uma matriz orgânica (35%) e por elementos inorgânicos (65%). O componente mineral inorgânico consiste, principalmente, na hidroxiapatita de cálcio [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]. Esse mineral dá ao tecido ósseo força e rigidez, fazendo com que o tecido ósseo funcione como depósito para 99% do cálcio do corpo, 85% do fósforo do corpo e 65% do sódio e do magnésio do corpo. O componente orgânico inclui as células do tecido ósseo e o

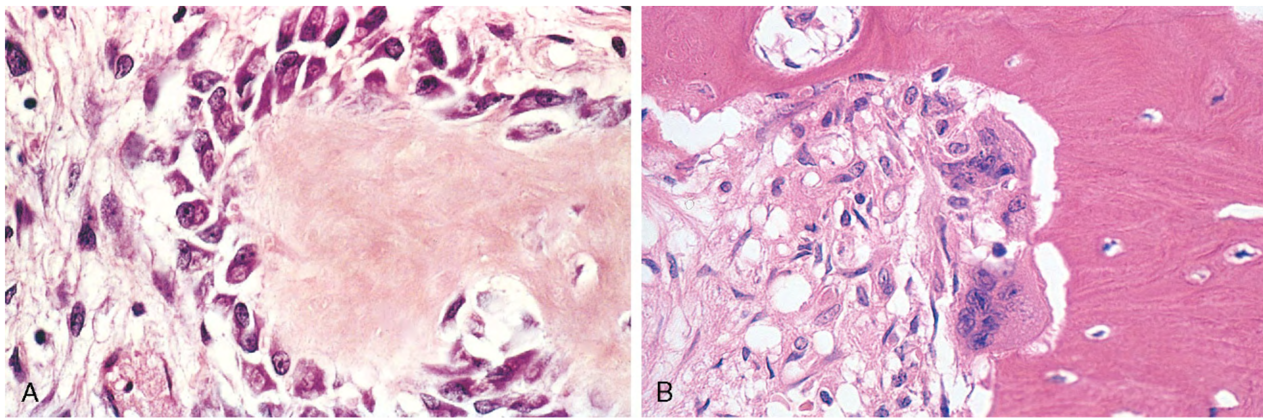


Figura 20-1 Células do tecido ósseo. **A,** Osteoblastos ativos sintetizando proteínas da matriz óssea. As células fusiformes circunjacentes são células osteoprogenitoras. **B,** Dois osteoclastos reabsorvendo tecido ósseo. Os núcleos azuis menores circundados por um halo claro em meio à matriz óssea densa, rosada e de natureza lamelar são osteócitos em suas lacunas individuais.

osteoide de natureza proteica. As células formadoras de tecido ósseo incluem os osteoblastos e os osteócitos, enquanto as células da linhagem de reabsorção da matriz óssea incluem as células precursoras dos osteoclastos e os osteoclastos funcionalmente maduros (Fig. 20-1).

Para os não iniciados, o tecido ósseo aparenta ser um tecido estável e inerte; porém, de fato ele é um tecido bastante dinâmico e sujeito a constantes reabsorção e renovação, um processo referido como *remodelação*. Os efeitos finais da remodelação podem ser a manutenção do tecido ósseo, a perda de tecido ósseo ou a deposição de tecido ósseo, com o equilíbrio sendo determinado pelas atividades relativas dos osteoblastos, os quais depositam tecido ósseo, e dos osteoclastos, os quais reabsorvem o tecido ósseo (Fig. 20-1, A e B). Como se poderia imaginar, a atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos é altamente regulada e rigidamente integrada sob circunstâncias normais, tanto pela integração local entre esses dois tipos celulares como também por fatores circulantes que exercem forte impacto sobre sua atividade, como a vitamina D e o hormônio das paratireoides.

Entre os fatores locais que regulam a remodelação do tecido ósseo, os mais importantes são o RANK (receptor para a ativação do fator nuclear κB), o ligante do RANK (RANKL) e a osteoprotegerina (OPG) (Fig. 20-2). O RANK, um membro da família de receptores para o fator de necrose tumoral (TNF), é expresso nas membranas plasmáticas de pré-osteoclastos e de osteoclastos maduros. Seu ligante, o RANKL, é expresso por osteoblastos e por células estromais da medula óssea. A estimulação do RANK pelo RANKL leva à ativação do fator de transcrição NF-κB, o qual direciona a expressão de genes que estimulam a formação, a fusão, a diferenciação, a função e a sobrevivência de osteoclastos. A produção de RANKL é aumentada por fatores que estimulam a atividade osteoclástica. As ações do RANKL podem ser bloqueadas por outro membro da família de receptores do TNF, a OPG, a qual é um receptor "chamariz" produzido por uma variedade de tecidos, incluindo tecido ósseo, medula hematopoiética e células do sistema imunológico. A OPG se liga competitivamente ao RANKL, impedindo que o RANK interaja com o RANKL. A produção de OPG é regulada por sinais similares àqueles que estimulam o RANKL. Consequentemente, essas moléculas permitem que osteoblastos e células estromais controlem o desenvolvimento e a atividade de osteoclastos, e forneçam um mecanismo para que ampla variedade de mediadores biológicos (hormônios, citocinas, fatores de crescimento) influencie a hemóstase do tecido ósseo e da massa óssea.

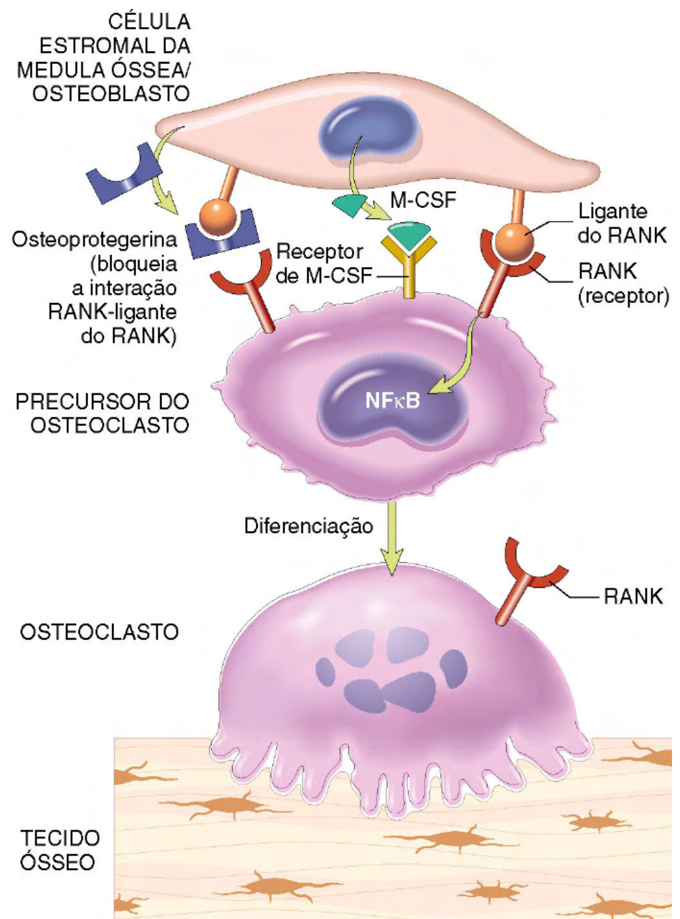


Figura 20-2 Mecanismos parácrinos que regulam a formação e a função dos osteoclastos. Os osteoclastos são derivados das mesmas células-tronco que produzem macrófagos. Os receptores RANK (receptor para a ativação do fator nuclear κB) em precursores de osteoclastos se ligam ao ligante do RANK (RANKL) expresso por osteoblastos e por células estromais da medula óssea. Juntamente com o fator estimulador de colônias para macrófagos (M-CSF), a interação RANK-RANKL direciona a diferenciação de osteoclastos funcionais. As células estromais também secretam osteoprotegerina (OPG), a qual atua como um receptor chamariz para o RANKL, prevenindo-o de se ligar ao receptor RANK em precursores de osteoclastos. Consequentemente, a OPG previne a reabsorção óssea através da inibição da diferenciação de osteoclastos.

As doenças primárias e secundárias do tecido ósseo são variadas e numerosas, classificadas neste capítulo de acordo com o seu defeito biológico percebido ou o seu processo patológico.

DOENÇAS CONGÊNITAS DO TECIDO ÓSSEO E DO TECIDO CARTILAGINOSO

As doenças congênitas do esqueleto são várias e, dependendo do defeito resultante, se manifestam em diferentes idades. As mais severas produzem anormalidades do desenvolvimento que se tornam evidentes a partir dos estágios mais precoces da esqueletogênese.

- Anomalias do desenvolvimento que resultam a partir de problemas localizados na migração de células mesenquimais e na formação de condensações são denominadas *disostoses*, e podem afetar ossos individuais ou um grupo de ossos, podendo resultar a partir de mutações em genes *homeobox* específicos. As lesões mais comuns incluem *aplasia* (p. ex., ausência congênita de um dedo ou de uma costela), formação de ossos extras (p. ex., dedos ou costelas supranumerários) e fusão anormal de ossos (p. ex., fechamento prematuro das suturas cranianas ou fusão congênita das costelas). Tais malformações podem ocorrer como lesões isoladas e esporádicas ou como componentes de uma síndrome mais complexa.
- Mutações que interferem na formação e no crescimento do tecido ósseo e do tecido cartilaginoso e/ou na manutenção dos componentes normais da matriz têm efeitos mais difusos; tais doenças são chamadas de *displasias* — mais especificamente, *osteodisplasias* e *condrodisplasias*. A *displasia* nesse contexto se refere ao crescimento anormal e não implica lesões pré-cancerosas, como ocorre em outros tecidos (Capítulo 5). Elas são encontradas em número maior que 350 tipos, e apenas exemplos selecionados serão discutidos aqui.
- Outras doenças metabólicas genéticas não normalmente consideradas como doenças esqueléticas primárias (p. ex., mucopolissacaridoses, como a síndrome de Hurler) também afetam a matriz óssea; tais doenças se encontram discutidas brevemente com outras doenças genéticas no Capítulo 6.

Osteogênese Imperfeita

A osteogênese imperfeita (OI), também conhecida como "doença dos ossos frágeis", é realmente um grupo de doenças genéticas causadas pela síntese defeituosa do colágeno do tipo I. Como o colágeno do tipo I é o componente principal da matriz extracelular em outras partes do corpo, existem também numerosas manifestações extraesqueléticas (afetando pele, articulações, dentes e olhos, por exemplo). As mutações que embasam a OI envolvem, de modo característico, as sequências que codificam as cadeias α_1 ou α_2 do colágeno do tipo I. Como a síntese e a exportação do colágeno para o meio extracelular requerem a formação de uma tripla hélice completa e intacta, qualquer defeito primário em uma cadeia polipeptídica da molécula do colágeno tende a romper toda a estrutura e resulta em sua degradação prematura (um exemplo de *mutação negativa dominante*; Capítulo 6). Como consequência, a maioria dos defeitos se manifesta como doenças autossômicas dominantes e pode estar associada a malformações severas. Entretanto, existe um amplo espectro de severidade, e mutações que resultam em colágeno normal sob o ponto de vista qualitativo, porém apenas em níveis reduzidos, geralmente apresentam manifestações mais leves.

A anormalidade fundamental em todas as formas de OI é uma quantidade pequena demais de tecido ósseo, resultante em extrema fragilidade do esqueleto. Quatro subtipos principais são reconhecidos. A variante do tipo II é uniformemente fatal *in utero* ou imediatamente no período pós-parto como consequência das múltiplas fraturas que ocorrem antes do nascimento. Em contraste, pacientes com o tipo I da OI têm vida normal, com apenas propensão modestamente aumentada para fraturas durante a infância (diminuindo em frequência após a puberdade). O achado clássico de *escleras azuis* na OI do tipo I é atribuível ao conteúdo diminuído do colágeno da esclera; essa deficiência causa relativa transparência que permite que se veja a corioide subjacente. A *perda da audição* pode estar relacionada a defeitos de condução nos ossículos da orelha média e nos ossos da orelha interna, e *dentes pequenos e deformados* são o resultado de deficiência de dentina.

Acondroplasia e Nanismo Tanatofórico

A acondroplasia é a forma mais comum de nanismo. Ela é causada pela ativação de mutações pontuais no receptor para o fator de crescimento de fibroblastos 3 (FGFR3), um receptor com atividade de tirosina-quinase que transmite sinais intracelulares. Os sinais transmitidos pelo FGFR3 *inibem* a proliferação e a função dos condrócitos dos discos epifisários (ou placas epifisárias); consequentemente, o crescimento dos discos epifisários normais é suprimido, e o comprimento dos ossos longos é severamente atrofiado. A doença pode ser herdada de maneira autossômica dominante, mas muitos casos se originam a partir de novas mutações espontâneas.

A acondroplasia afeta todos os ossos que se desenvolvem por ossificação endocondral. As alterações mais evidentes incluem baixa estatura, encurtamento desproporcional dos membros superiores, arqueamento das pernas e formação de um relevo (bossa) na região frontal com hipoplasia do meio da face. A cartilagem das placas epifisárias se apresenta desorganizada e hipoplásica.

O *nanismo tanatofórico* é uma variante letal do nanismo, afetando um em cada 20.000 nascidos vivos (*tanatofórico* significa "que tem afinidade com a morte"). Essa doença é causada por mutações *missenses* ou pontuais mais comumente localizadas nos domínios extracelulares do FGFR3. Heterozigotos afetados exibem extremo encurtamento dos membros, formação de bossa frontal no crânio e tórax extremamente pequeno, o qual é a causa da insuficiência respiratória fatal no período perinatal.

Osteopetrose

A osteopetrose é um grupo de raras doenças genéticas caracterizadas pela reabsorção óssea mediada por osteoclastos defeituosa. O termo *osteopetrose* (literalmente, "doença dos ossos semelhantes a pedras") é um nome apropriado, uma vez que os ossos são densos, sólidos e semelhantes a pedras. De modo paradoxal, devido ao fato de a renovação estar reduzida, o tecido ósseo persistente se torna fraco ao longo do tempo e predisposto a fraturas, como um pedaço de giz. Várias variantes são conhecidas, sendo as duas mais comuns uma forma adulta autossômica dominante com manifestações clínicas suaves e uma forma infantil autossômica recessiva, com fenótipo severo/letal.

Os defeitos que causam a osteopetrose são classificados naqueles que perturbam a função dos osteoclastos e naqueles que interferem na formação e na diferenciação de osteoclastos.

A natureza precisa da disfunção dos osteoclastos é desconhecida em muitos casos. Não obstante, em alguns casos, as anormalidades foram identificadas. Estas incluem deficiência na anidrase carbônica II, deficiência na bomba de prótons e defeito no canal de cloreto, todas as quais interferindo na capacidade de os osteoclastos reabsorverem tecido ósseo. Um modelo de osteopetrose em camundongos é causado por mutações no fator estimulador de colônias para monócitos (M-CSF), o qual é necessário para a diferenciação de osteoclastos. Nenhum defeito comparável foi identificado em seres humanos.

Além de fraturas, os pacientes com osteopetrose frequentemente apresentam paralisias de nervos cranianos (devido à compressão de nervos dentro de forames cranianos estreitados), infecções recorrentes devido à atividade e ao tamanho reduzidos da medula óssea e hepatoesplenomegalia causada pela hematopoiese extramedular resultante do espaço da medula óssea reduzido. Sob o ponto de vista morfológico, o tecido ósseo esponjoso primário, o qual normalmente é removido durante o crescimento, persiste, preenchendo a cavidade medular, e o tecido ósseo é depositado em quantidades aumentadas de outra maneira na arquitetura. Como os osteoclastos são derivados de precursores de monócitos na medula óssea, o transplante de células-tronco hematopoiéticas sustenta a promessa de repovoamento de recipientes com células progenitoras capazes de se diferenciar em osteoclastos plenamente funcionais. De fato, muitas das anormalidades esqueléticas parecem ser reversíveis, uma vez que células precursoras normais são fornecidas.

RESUMO

Doenças Congênitas do Tecido Ósseo e do Tecido Cartilaginoso

- Anormalidades em um único osso ou em um grupo de ossos são chamadas de *disostoses* e podem resultar na ausência de ossos, ossos supranumerários ou ossos inapropriadamente fundidos; algumas delas resultam a partir de mutações em genes *homeobox* que afetam a migração localizada e a condensação de células mesenquimais primitivas.
- Anormalidades na organogênese do tecido ósseo ou da cartilagem são chamadas de *displasias;* elas podem ser causadas por mutações que afetam vias de transdução de sinais ou componentes da matriz extracelular:
  - A acondroplasia e o nanismo tanatofórico ocorrem como consequência da ativação constitutiva do FGFR3, resultando na síntese defeituosa de cartilagem nas placas epifisárias.
  - A osteogênese imperfeita (doença dos ossos frágeis) é um grupo de doenças causadas por mutações nos genes para o colágeno do tipo I que interferem na sua produção normal, com resultante fragilidade óssea e suscetibilidade a fraturas.
  - A osteopetrose é causada por mutações que interferem na função dos osteoclastos e está associada a ossos densos, porém instáveis sob o ponto de vista arquitetural, devido a defeitos na reabsorção óssea.

DOENÇAS ADQUIRIDAS DO TECIDO ÓSSEO

Muitas doenças nutricionais, endócrinas e sistêmicas afetam o desenvolvimento do sistema esquelético. As deficiências nutricionais que causam doenças ósseas incluem deficiências da vitamina C (envolvida na formação de ligações cruzadas nas moléculas de colágeno; sua deficiência causa o *escorbuto*) e da vitamina D (envolvida na absorção de cálcio; sua deficiência causa o *raquitismo* e a *osteomalacia*). Essas deficiências são discutidas em mais detalhes com outras doenças nutricionais no Capítulo 7. As formas primária e secundária de hiperparatireoidismo (Capítulo 19) também causam alterações esqueléticas significativas, as quais serão brevemente revisadas nesta seção. Muitas dessas doenças são caracterizadas pela formação/quantidade inadequada do osteoide, também caracterizado como *osteopenia*; a osteopenia mais importante sob o ponto de vista clínico é a *osteoporose*.

Osteoporose

A osteoporose é uma doença adquirida caracterizada pela massa óssea reduzida, o que leva à fragilidade óssea e à suscetibilidade a fraturas. A perda óssea pode estar confinada a certos ossos ou regiões, como na *osteoporose por desuso de um membro*, ou ser generalizada, envolvendo todo o esqueleto. A osteoporose generalizada pode ser primária ou ocorrer de modo secundário a uma grande variedade de insultos, incluindo doenças metabólicas, deficiências de vitaminas e exposição a drogas (Tabela 20-1).

As formas primárias de osteoporose são mais comuns e podem estar associadas ao envelhecimento (osteoporose senil) ou com o estado de pós-menopausa em mulheres. A queda nos estrógenos após a menopausa tende a exacerbar a perda de tecido ósseo que ocorre com o envelhecimento, colocando as mulheres idosas em risco mais alto de osteoporose em relação aos homens. O risco de osteoporose com o envelhecimento está relacionado ao pico de massa óssea no início da vida, o qual é influenciado por fatores genéticos, nutricionais e ambientais. A massa óssea sofre seu pico durante o início da vida adulta; quanto maior for o pico de massa óssea, maior é o retardo no início da osteoporose. Tanto em homens como em mulheres, começando na terceira ou quarta década de vida, a reabsorção óssea começa a ultrapassar a formação óssea. A perda óssea, com média de 0,5% ao ano, é uma consequência aparentemente inevitável do envelhecimento e mais proeminente em áreas que contenham abundante quantidade de tecido ósseo trabecular (ou esponjoso), isto é, a coluna vertebral e o colo do fêmur. A quantidade de perda óssea a cada ciclo de remodelação é acelerada após a menopausa; daí a vulnerabilidade de mulheres à osteoporose e suas complicações. Independentemente da causa fundamental, a perda progressiva de massa óssea é clinicamente significativa devido ao resultante aumento no risco de fraturas. Aproximadamente 1,5 milhão de americanos a cada ano experimentam uma fratura relacionada à osteoporose, com aquelas de maior significado clínico envolvendo as vértebras e os quadris. Ao todo, os custos anuais de serviços de saúde associados a fraturas relacionadas à osteoporose nos Estados Unidos excedem $18 bilhões.

MORFOLOGIA

A marca registrada da osteoporose é a perda de tecido ósseo. Os córtices estão adelgaçados, com canais de Havers dilatados, e as trabéculas se apresentam com espessura reduzida e perdem suas interconexões. A atividade osteoclástica está presente, mas não se apresenta drasticamente aumentada, e o conteúdo mineral do tecido ósseo está normal. Uma vez perdida uma quantidade de tecido ósseo, a suscetibilidade a fraturas aumenta (Fig. 20-3). Na osteoporose pós-menopausa, a perda de tecido ósseo trabecular ou esponjoso frequentemente é

Tabela 20-1 Categorias de Osteoporose Generalizada

Primárias
Pós-menopausa
Senil
Secundárias
Doenças Endócrinas
Hiperparatireoidismo
Hipo- ou hipertireoidismo
Hipogonadismo
Tumores de hipófise
Diabetes do tipo I
Doença de Addison
Neoplasia
Mieloma múltiplo
Carcinomatose
Doenças Gastrointestinais
Desnutrição
Má absorção
Insuficiência hepática
Deficiências de vitaminas C e D
Doença idiopática
Drogas
Anticoagulantes
Quimioterapia
Corticosteroides
Anticonvulsivantes
Álcool
Diversos
Osteogênese imperfeita
Imobilização
Doença pulmonar
Homocistinúria
Anemia

severa, resultando em fraturas por compressão e colapso dos corpos vertebrais. Na osteoporose senil, a perda de tecido ósseo cortical é proeminente, predispondo a fraturas em outros ossos que suportam peso, como o colo do fêmur.

PATOGENIA

A osteoporose ocorre quando o equilíbrio dinâmico entre a formação de tecido ósseo pelos osteoblastos e a reabsorção de tecido ósseo pelos osteoclastos (Fig. 20-2) se inclina a favor da reabsorção. Vários fatores podem inclinar a balança (Fig. 20-4):

- **Alterações relacionadas à idade.** Com a progressão da idade, as atividades de replicação e produção de matriz extracelular pelos osteoblastos diminuem progressivamente. Os vários fatores de crescimento depositados na matriz extracelular também diminuem com o tempo. Infelizmente, enquanto a síntese de novo tecido ósseo definha com o avançar da idade, os osteoclastos retêm seu vigor juvenil.
- **Influências hormonais.** O declínio nos níveis de estrógenos associado à menopausa se correlaciona com uma aceleração da perda de tecido ósseo cortical e de tecido ósseo trabecular (ou esponjoso). Ao longo de 30-40 anos, isso pode resultar na perda de até 35% do tecido ósseo cortical e 50% do tecido ósseo trabecular! Consequentemente, não é surpreendente que aproximadamente metade das mulheres em pós-menopausa sofrerá uma fratura osteoporótica (em comparação a 2-3% dos homens em idade comparável). Parece que a queda de estrógenos no período pós-menopausa leva à produção aumentada de citocinas (especialmente IL-1, IL-6 e TNF), presumivelmente a partir de células no tecido ósseo. Estas estimulam a atividade RANK-RANKL (ligante do RANK) e suprime a produção de OPG (Fig. 20-2). Existe certa atividade osteoblástica compensatória, mas ela é inadequada para manter o ritmo com a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Enquanto a reposição de estrógenos pode melhorar um pouco a perda óssea, tal terapia está crescentemente associada a riscos cardiovasculares (Capítulo 10).



Figura 20-3 Corpo de vértebra osteoporótica (*direita*) encurtado por fraturas de compressão, em comparação com um corpo vertebral normal. A vértebra osteoporótica exibe característica perda de trabéculas horizontais e trabéculas verticais espessadas.

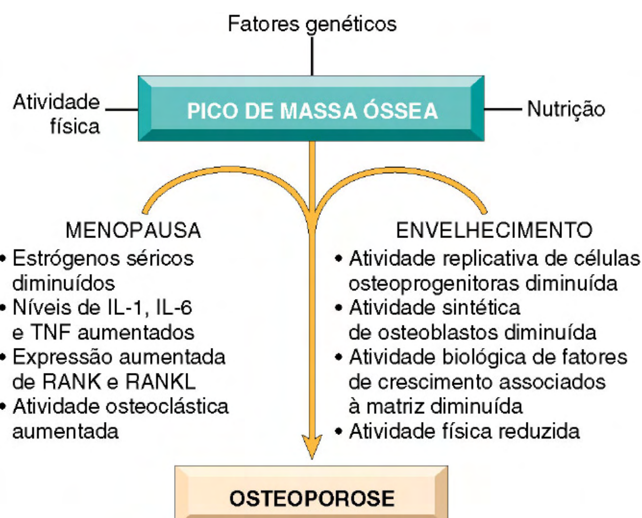


Figura 20-4 Fisiopatologia da osteoporose pós-menopausa e senil (veja o texto).

- **Atividade física.** Como forças mecânicas estimulam a remodelação óssea, a atividade física reduzida aumenta a perda óssea. Esse efeito é obvio em um membro imobilizado e também ocorre por todo o esqueleto em astronautas que trabalham em ambiente sem gravidade. A atividade física diminuída em pessoas idosas também contribui para a osteoporose senil. Devido à magnitude da carga sobre o esqueleto influenciar a densidade óssea mais do que o número de ciclos de carga, o tipo de atividade física é importante. Desse modo, exercícios de força, como o levantamento de pesos, aumentam a massa óssea mais efetivamente do que atividades de resistência, como a corrida.
- **Fatores genéticos.** Polimorfismos no receptor da vitamina D parecem influenciar o pico de massa óssea no início da vida. Variáveis genéticas adicionais podem influenciar a absorção de cálcio ou a síntese do PTH e as respostas a esse hormônio.
- **Estado nutricional em relação ao cálcio.** A maioria das adolescentes (mas não os meninos) apresenta ingesta deficiente de cálcio na dieta. Infelizmente, essa deficiência de cálcio ocorre durante um período de rápido crescimento ósseo. Como resultado, as meninas tipicamente não atingem o pico de massa óssea que deveria ser normalmente esperado e, consequentemente, são mais prováveis de desenvolver osteoporose significativa sob o ponto de vista clínico em idade mais precoce do que seus equivalentes masculinos.
- **Causas secundárias da osteoporose.** Incluem terapia prolongada com glicocorticoides, a qual aumenta a reabsorção óssea e reduz a síntese de tecido ósseo. O hábito do tabagismo e o excesso de álcool também podem resultar em redução de massa óssea.

Curso Clínico

O prognóstico clínico da osteoporose depende de que ossos estão envolvidos. Fraturas em vértebras torácicas e lombares são extremamente comuns, levando à perda da altura e a várias deformidades, incluindo cifoescoliose, a qual pode comprometer a função respiratória. Embolia pulmonar e pneumonia são complicações comuns de fraturas do colo do fêmur, pelve ou coluna vertebral e resultam em cerca de 50.000 mortes anualmente.

A osteoporose é difícil de diagnosticar porque é assintomática até que a fragilidade do esqueleto seja anunciada com uma fratura. Além do mais, ela não pode ser confiavelmente detectada em radiografias simples até que 30-40% da massa óssea já tenham desaparecido; os níveis séricos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina são notoriamente insensíveis. Os métodos atuais de tecnologia de ponta para a estimativa de perda óssea consistem em técnicas radiográficas especializadas para avaliar a densidade mineral óssea, como a absorciometria de dupla energia e a tomografia computadorizada quantitativa.

A prevenção e o tratamento da osteoporose começam com ingestão adequada de cálcio na dieta, suplementação com vitamina D e regime regular de exercícios — começando antes dos 30 anos de idade — para maximizar o pico de massa óssea. Suplementos com cálcio e com vitamina D mais tardiamente na vida também podem modestamente reduzir a perda óssea. Os tratamentos farmacológicos incluem o uso de agentes antirreabsortivos e osteoanabólicos. Os agentes antirreabsortivos, como bisfosfonatos, calcitonina, estrógenos e denosumabe, diminuem a reabsorção óssea pelos osteoclastos. O principal agente anabólico é o hormônio da paratireoide ou um análogo, dados em quantidades que estimulam a atividade osteoblástica.

Doença de Paget (Osteíte Deformante)

Essa doença esquelética exclusiva é caracterizada por repetidos episódios de atividade osteoclástica e reabsorção óssea regionais e frenéticas (*estágio osteolítico*), seguidos por exuberante formação óssea (*estágio osteoclástico-osteoblástico misto*) e, finalmente, por uma aparente exaustão da atividade celular (*estágio osteoesclerótico*). O efeito líquido desse processo é um ganho na massa óssea; entretanto, o tecido ósseo recém-formado é desordenado e fraco, de modo que os ossos possam se tornar aumentados e deformados.

A doença de Paget usualmente se apresenta do meio para a fase tardia da vida adulta. Marcante variação na prevalência tem sido relatada em diferentes populações: a doença é rara na Escandinávia, China, Japão e África, e relativamente comum na maior parte da Europa, Austrália, Nova Zelândia e Estados Unidos, afetando até 2,5% das populações adultas. Parece que a incidência da doença de Paget está diminuindo.

MORFOLOGIA

A doença de Paget se manifesta como uma lesão solitária (monostótica) ou pode ocorrer em múltiplos locais (poliostótica) usualmente de modo assincrônico. Na **fase lítica** inicial, os osteoclastos (e suas lacunas de Howship associadas) são numerosos, anormalmente grandes e apresentam número aumentado de núcleos. Os osteoclastos persistem na **fase mista**, mas as superfícies ósseas se tornam revestidas por proeminentes osteoblastos. A medula óssea é substituída por tecido conjuntivo frouxo contendo células osteoprogenitoras, além de numerosos vasos sanguíneos necessários para atingir as demandas metabólicas aumentadas do tecido. O tecido ósseo recém-formado pode ser entrelaçado (primário) ou lamelar (secundário), mas finalmente todo ele é remodelado em tecido ósseo lamelar anormal com **padrão em mosaico** patognomônico (semelhante a um quebra-cabeças) devido às proeminentes linhas cimentantes organizadas aleatoriamente (Fig. 20-5). À medida que a atividade osteoblástica para, o tecido fibrovascular periósseo regride e é substituído por medula óssea normal. Embora espessado, o córtex resultante é mais macio que o normal e propenso a deformações e fraturas sob estresse.

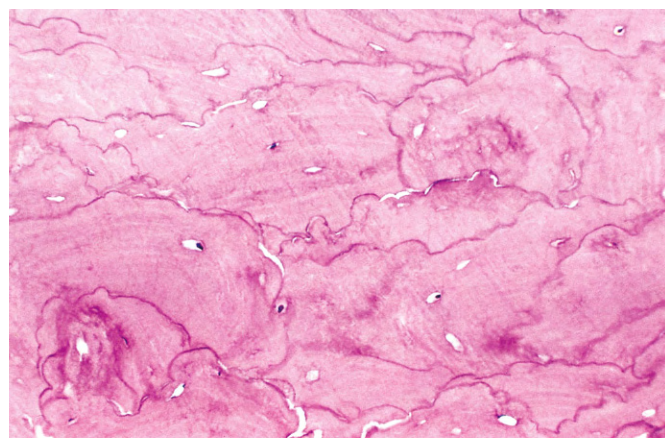


Figura 20-5 Doença de Paget, mostrando um padrão em mosaico do tecido ósseo lamelar.

PATOGENIA

Quando descreveu pela primeira vez a doença, *Sir* James Paget atribuiu as alterações do esqueleto a um processo inflamatório e nomeou-as como **osteíte deformante**. Após muitos anos e múltiplas teorias alternativas, a ideia original de Paget pôde se comprovar como correta. Há muito tempo vem sendo postulado que uma infecção por **paramixovírus** (um vírus lento) se encontra por trás da doença de Paget. Os antígenos do paramixovírus e partículas que se assemelham a paramixovírus podem ser demonstrados em osteoclastos. A conexão causal é que os paramixovírus podem induzir a secreção de IL-1 e de Il-6 a partir de células infectadas, e essas citocinas — além do fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) — são produzidas em grande quantidade no tecido ósseo com doença de Paget. Conforme observado anteriormente, elas ativam poderosamente os osteoclastos. Não obstante, tão intrigante quanto essas observações são, nenhum vírus infeccioso foi isolado a partir do tecido afetado. Cerca de 10% dos pacientes afetados apresentam mutações na linhagem de células germinativas no gene *SQSTM1*, o qual codifica uma proteína que parece aumentar a osteoclastogênese; essas mutações estão associadas ao início mais precoce da doença, número maior de ossos afetados e incidência aumentada de fraturas.

Curso Clínico

Os achados clínicos dependem do grau e do local da doença. A doença de Paget é *monostótica* (tíbia, ílio, fêmur, crânio, vértebras e úmero) em cerca de 15% dos casos e *poliostótica* no restante; o esqueleto axial ou a porção proximal do fêmur está envolvido em cerca de 80% dos casos. O envolvimento das costelas, fíbulas e ossos pequenos das mãos dos pés é incomum. Embora a doença de Paget possa produzir uma infinidade de complicações esqueléticas, neuromusculares e cardiovasculares, a maioria dos casos é clinicamente suave, e as alterações ósseas são descobertas apenas incidentalmente nas radiografias. As elevações na fosfatase alcalina sérica e na excreção urinária aumentada de hidroxiprolina refletem a exuberante reciclagem do tecido ósseo.

Em alguns pacientes, as lesões ósseas hipervascularizadas iniciais causam o aquecimento da pele e do tecido subcutâneo sobrejacentes. Com doença poliostótica extensa, a hipervascularização pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva de alto débito. Na fase proliferativa da doença envolvendo o crânio, sintomas comuns atribuídos ao afetamento de nervos incluem dor de cabeça e distúrbios visuais e auditivos. Lesões vertebrais causam dores nas costas e podem estar associadas a fraturas incapacitantes e compressão de raízes nervosas. Ossos longos afetados nas pernas são frequentemente deformados, como consequência da incapacidade do osso com doença de Paget de sofrer remodelação de modo apropriado em resposta ao estresse do suporte de peso. Ossos longos fragilizados em particular estão sujeitos a *fraturas em pedaço de giz*.

O desenvolvimento de sarcoma é uma complicação temida da doença de Paget, porém felizmente rara, ocorrendo em apenas cerca de 1% estimados de pacientes. Os sarcomas usualmente são osteogênicos, embora outras variantes histológicas possam ocorrer. A distribuição de um osteossarcoma geralmente se encontra paralela àquela de lesões da doença de Paget, com a exceção dos corpos das vértebras, os quais raramente exibem malignidade. O prognóstico para pacientes que desenvolvem sarcomas secundários é extremamente ruim, mas, por outro lado, a doença de Paget usualmente segue um curso relativamente benigno. A maioria dos pacientes apresenta sintomas suaves que são facilmente controlados com bisfosfonatos, drogas que interferem na reabsorção óssea.

Raquitismo e Osteomalacia

Tanto o raquitismo como a osteomalacia são manifestações da deficiência da vitamina D ou de seu metabolismo anormal (e estão detalhadas no Capítulo 7). O defeito fundamental é o comprometimento da mineralização e o resultante acúmulo de matriz não mineralizada. Isso contrasta com a osteoporose, na qual o conteúdo mineral do tecido ósseo está normal e a massa óssea total está diminuída. O *raquitismo* se refere à doença em crianças, na qual há a interferência da deposição de matriz óssea nas placas epifisárias de crescimento. A *osteomalacia* é o equivalente nos adultos, na qual o tecido ósseo formado durante a remodelação é submineralizado, resultando em predisposição a fraturas.

Hiperparatireoidismo

Conforme discutido no Capítulo 19, o hormônio da paratireoide (PTH, ou paratormônio) desempenha papel central na homeostase do cálcio através dos seguintes efeitos:

- Ativação de osteoclastos, aumentando a reabsorção óssea e a mobilização do cálcio. O PTH medeia o efeito de modo indireto através do aumento da expressão do RANKL em osteoblastos.
- Reabsorção aumentada de cálcio pelos túbulos renais.
- Excreção urinária aumentada de fosfatos.
- Síntese aumentada de vitamina D ativa, 1,25$(OH)_2$-D, pelos rins, o que por sua vez aumenta a absorção de cálcio pelo trato intestinal e mobiliza o cálcio ósseo através da indução ao RANKL em osteoblastos.

O resultado final das ações do PTH é a elevação no cálcio sérico, o que, sob circunstâncias normais, inibe mais ainda a produção de PTH. Entretanto, níveis excessivos ou inapropriados de PTH podem resultar de secreção autônoma pelas paratireoides (*hiperparatireoidismo primário*) ou ocorrer no contexto de uma doença renal primária (*hiperparatireoidismo secundário*; Capítulo 19).

Em ambos os contextos, *o hiperparatireoidismo leva a significativas alterações esqueléticas relacionadas a uma intensa atividade dos osteoclastos*. Todo o esqueleto está afetado, embora alguns locais possam ser mais severamente afetados do que outros. O PTH é diretamente responsável pelas alterações ósseas vistas no hiperparatireoidismo primário, mas influências adicionais contribuem para o desenvolvimento da doença óssea no hiperparatireoidismo secundário. Na insuficiência renal crônica, há uma síntese inadequada de 1,25-$(OH)_2$-D, o que em última análise afeta a absorção de cálcio no tubo gastrointestinal. A hiperfosfatemia da insuficiência renal também suprime a α_1-hidroxilase renal, prejudicando ainda mais a síntese de vitamina D; influências adicionais incluem acidose metabólica e deposição de alumínio no tecido ósseo. À medida que a massa óssea diminui, os pacientes afetados se tornam progressivamente suscetíveis a fraturas, deformações ósseas e problemas articulares. Felizmente, uma redução nos níveis de PTH à normalidade pode reverter completamente as alterações ósseas.

MORFOLOGIA

A característica principal do excesso de PTH é a **atividade osteoclástica aumentada, com reabsorção óssea**. As áreas de tecido ósseo cortical e trabecular estão diminuídas e são substituídas por tecido conjuntivo frouxo. A reabsorção óssea se apresenta especialmente pronunciada nas regiões subperiósticas e produz alterações radiográficas características, mais bem visualizadas ao longo da face radial das falanges médias dos segundo e terceiro dedos da mão. Sob o ponto de vista microscópico, existe **número aumentado de osteoclastos perfurando as regiões centrais das trabéculas ósseas (osteíte dissecante) e expandindo os canais de Havers (cones corticais de abertura)** (Fig. 20-6, A). O espaço da medula óssea contém quantidade aumentada de tecido conjuntivo fibrovascular frouxo. Depósitos de hemossiderina estão presentes, refletindo episódios de hemorragia que resultam de microfraturas do tecido ósseo enfraquecido. Em alguns casos, coleções de osteoclastos, células gigantes reativas e detritos hemorrágicos formam uma massa distinta denominada **tumor pardo do hiperparatireoidismo** (Fig. 20-6, B). A alteração cística é comum em tais lesões (daí o nome **osteíte fibrosa cística**), a qual pode ser confundida com neoplasias ósseas primárias.

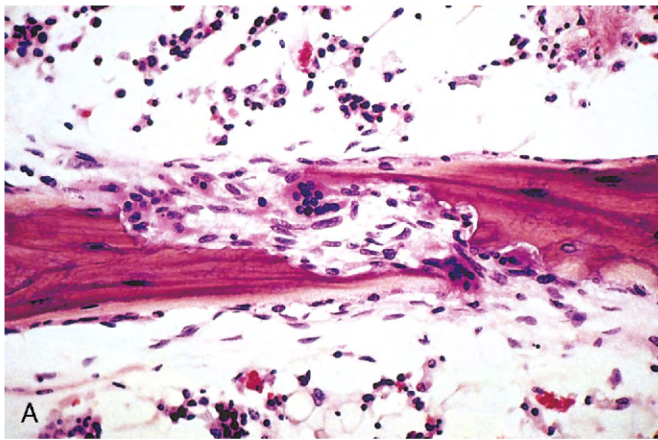




Figura 20-6 Manifestações ósseas do hiperparatireoidismo. **A,** Osteoclastos reabsorvendo e rompendo uma trabécula de tecido ósseo lamelar. **B,** Costela seccionada, com massa cística expansiva (o chamado tumor pardo).

RESUMO

Doenças Adquiridas do Desenvolvimento Ósseo e da Massa Óssea

- Deficiências nutricionais podem afetar a integridade do tecido ósseo através da alteração da qualidade da matriz orgânica (p. ex., a vitamina C está envolvida na formação de ligações cruzadas entre moléculas de colágeno) ou através da influência sobre a mineralização óssea (p. ex., a vitamina D está envolvida na absorção do cálcio).
- A osteoporose resulta da diminuição da massa óssea e é clinicamente importante sob o ponto de vista clínico porque predispõe os ossos a fraturas. Embora a osteoporose seja multifatorial, as duas formas mais comuns são a *osteoporose senil* — devida à perda da função osteoblástica relacionadas à idade — e a *osteoporose pós-menopausa*, devida à atividade osteoclástica aumentada causada pela relativa ausência de estrógenos.
- A doença de Paget pode resultar de infecção por paramixovírus em pessoas geneticamente suscetíveis e é causada por aberrante e excessiva atividade dos osteoclastos, seguida de exuberante — porém, estruturalmente patológica — deposição de tecido ósseo por osteoblastos.
- A produção excessiva de PTH (*hiperparatireoidismo*) primária ou secundária (devido à insuficiência renal) resulta em atividade osteoclástica e reabsorção óssea aumentadas, levando a fraturas e deformidades.

FRATURAS

As fraturas se encontram entre as condições patológicas mais comuns do tecido ósseo. Elas são classificadas da seguinte maneira:

- *Completas ou incompletas*
- *Fechadas*, nas quais o tecido sobrejacente está intacto, ou *expostas*, nas quais a fratura se estende em direção à pele sobrejacente
- *Cominutivas*, nas quais o osso é estilhaçado
- *Deslocadas*, nas quais o osso fraturado não está alinhado

Caso a ruptura ocorra no local de uma doença prévia (p. ex., um cisto ósseo, um tumor maligno ou um tumor pardo associado a níveis elevados de PTH), ela é denominada *fratura patológica*. Uma *fratura por estresse* se desenvolve lentamente ao longo do tempo como uma coleção de microfraturas associada à atividade física aumentada, especialmente com novas cargas mecânicas repetitivas sobre o osso (conforme se observa em atividades de acampamentos militares).

Em todos os casos, o reparo de uma fratura é um processo altamente regulado que envolve etapas sobrepostas:

- O trauma da fratura óssea provoca o rompimento de vasos sanguíneos associados; o resultante coágulo sanguíneo cria uma trama de fibrina para recrutar células inflamatórias, fibroblastos e células endoteliais. Plaquetas degranuladas e células inflamatórias em trânsito liberam uma gama de citocinas (p. ex., fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento de fibroblastos) que ativam células progenitoras ósseas e, dentro de uma semana, o tecido envolvido se apresenta preparado para nova síntese de matriz. Esse *calo de tecido mole* pode sustentar as extremidades do osso fraturado em aposição, mas não se apresenta calcificado e não pode suportar peso.

- Os progenitores ósseos no periósteo e na cavidade medular depositam novos focos de tecido ósseo entrelaçado (tecido ósseo primário), e células mesenquimais ativadas no local da fratura se diferenciam em condroblastos, os quais sintetizam matriz cartilaginosa. Em fraturas descomplicadas, esse processo de reparo inicial atinge um pico dentro de 2-3 semanas. A cartilagem recém-formada atua como um nicho para a *ossificação endocondral*, recapitulando o processo de formação óssea nas placas epifisárias de crescimento. Isso conecta os córtices e as trabéculas nas áreas de tecido ósseo justapostas. Com a ossificação, as extremidades fraturadas são unidas por um *calo ósseo*.
- Embora excesso de tecido fibroso, cartilagem e tecido ósseo sejam produzidos no calo inicial, o subsequente suporte de peso leva à remodelação do calo a partir de locais não estressados; ao mesmo tempo, há o fortalecimento de regiões que suportam cargas maiores. Esse processo restaura o tamanho, o formato e a integridade originais do osso.

A cicatrização de uma fratura pode ser interrompida por muitos fatores:

- Fraturas deslocadas e cominutivas frequentemente resultam em alguma deformidade; fragmentos desvitalizados de tecido ósseo esmigalhado requerem reabsorção, o que retarda a cicatrização, aumenta o calo e requer períodos desordenadamente longos de remodelação, podendo nunca se normalizar completamente.
- Imobilização inadequada permite um movimento constante no local de fratura, de modo que os constituintes normais do calo não se formem. Em tais casos, o local de cicatrização é composto principalmente de tecido fibroso e cartilagem, perpetuando a instabilidade e resultando em união demorada e em não união. Movimentação demais ao longo do espaço da fratura (como na não união) faz com que a porção central do calo sofra degeneração cística; a superfície luminal pode realmente se tornar revestida por células semelhantes a células sinoviais, criando uma falsa articulação, ou *pseudoartrose*. No contexto de uma pseudoartrose, a cicatrização normal pode ser alcançada apenas se os tecidos moles interpostos forem removidos e o local de fratura for estabilizado.
- *Infecção* (um risco em fraturas cominutivas e expostas) é um sério obstáculo à cicatrização das fraturas. A infecção deve ser erradicada antes que a reunião e a remodelação ósseas bem-sucedidas possam ocorrer.
- O reparo ósseo obviamente será prejudicado no contexto de níveis inadequados de cálcio ou de fósforo, deficiências vitamínicas, infecção sistêmica, diabetes ou insuficiência vascular.

Com fraturas não complicadas em crianças e adultos jovens, uma reconstituição praticamente perfeita é o normal. Quando fraturas ocorrem em faixas etárias de mais idade ou em ossos anormais (p. ex., em osso osteoporótico), o reparo frequentemente é menos do que ideal sem intervenção ortopédica.

OSTEONECROSE (NECROSE AVASCULAR)

A necrose isquêmica com resultante infarto ósseo ocorre relativamente de modo frequente. Os mecanismos que contribuem para a isquemia óssea incluem:

- Compressão ou ruptura vascular (p. ex., após uma fratura)
- Administração de esteroides
- Doença tromboembólica (p. ex., bolhas de nitrogênio na doença da descompressão — Capítulo 3)
- Doença vascular primária (p. ex., vasculite)
- Crise da anemia falciforme (crise falcêmica; Capítulo 11)

A maioria dos casos de necrose óssea é devida a fraturas ou ocorre após o uso de corticosteroides, mas em muitos casos a etiologia é desconhecida.

MORFOLOGIA

Os aspectos patológicos da necrose óssea são os mesmos, independentemente da causa. O tecido ósseo morto com lacunas vazias se encontra entremeado com áreas de necrose gordurosa e sabões de cálcio insolúvel. O córtex usualmente não é afetado, devido ao suprimento sanguíneo colateral; em infartos subcondrais, a cartilagem articular sobrejacente também permanece viável pelo fato de o líquido sinovial poder fornecer o suporte nutricional. Com o tempo, os osteoclastos podem reabsorver algumas das trabéculas ósseas necróticas; quaisquer fragmentos de tecido ósseo morto que permanecem atuam como armação para a formação de novo tecido ósseo, um processo denominado **substituição rastejante**.

Curso Clínico

Os sintomas dependem do tamanho e da localização da lesão. *Infartos subcondrais* inicialmente se apresentam com dor durante a atividade física, que se torna mais persistente com o tempo. *Infartos medulares* usualmente são silenciosos, a menos que sejam de grande tamanho (como pode ocorrer com a doença de Gaucher, a doença da descompressão ou a anemia falciforme). Infartos medulares usualmente são estáveis, mas infartos subcondrais frequentemente colapsam e podem levar a uma severa osteoartrite. Aproximadamente 50.000 substituições de articulações são realizadas a cada ano nos Estados Unidos para tratar as consequências da osteonecrose.

OSTEOMIELITE

A *osteomielite* é definida como uma inflamação do tecido ósseo e da medula óssea, mas, no uso comum, é virtualmente sinônimo de infecção. A osteomielite pode ocorrer secundária a uma infecção sistêmica, mas ocorre mais frequentemente como foco isolado primário da doença; ela pode ser um processo agudo ou uma doença crônica debilitante. Embora qualquer microrganismo possa causar osteomielite, os agentes etiológicos mais comuns são bactérias piogênicas e *Mycobacterium tuberculosis*.

Osteomielite Piogênica

A maioria dos casos de osteomielite aguda é causada por bactérias. Os organismos agressores atingem o tecido ósseo por uma de três rotas: (1) disseminação hematogênica (a mais comum); (2) extensão de uma infecção em articulação ou tecido mole adjacente; ou (3) implante traumático após fraturas expostas ou procedimentos ortopédicos. De modo geral, o *Staphylococcus aureus* é o organismo causador mais frequente; sua propensão a infectar o tecido ósseo pode estar relacionada à expressão de proteínas de superfície que permitem a adesão à matriz óssea. *Escherichia coli* e estreptococos do grupo B são causas importantes de osteomielite aguda em recém-nascidos, e *Salmonella* é um patógeno especialmente comum em pessoas com anemia falciforme. Infecções bacterianas mistas, incluindo anaeróbios, tipicamente são responsáveis por osteomielite secundária a um trauma ósseo. Em torno de 50% dos casos, nenhum organismo pode ser isolado.

MORFOLOGIA

As alterações morfológicas na osteomielite dependem da cronicidade e da localização da infecção. As bactérias causadoras proliferam, induzindo uma reação inflamatória aguda, com consequente morte celular. O tecido ósseo envolvido rapidamente se torna necrótico; esse tecido ósseo não viável é denominado **sequestro**. As bactérias e a inflamação podem percolar por todos os sistemas de Havers até atingir o periósteo. Em crianças, o periósteo se encontra frouxamente fixado ao córtex; consequentemente, abscessos **subperiósticos** bastante grandes podem se formar e se estender por longas distâncias ao longo da superfície óssea. A elevação do periósteo ainda prejudica o suprimento sanguíneo para a região afetada, e uma lesão tanto supurativa como isquêmica pode causar necrose óssea segmentar. A ruptura do periósteo pode levar à formação de abscessos no tecido mole circunjacente, o que pode levar a um **seio de drenagem**. Às vezes, o sequestro se desfaz, liberando fragmentos que atravessam o trato do seio.

Em bebês (e, de modo incomum, em adultos), a infecção das epífises pode se disseminar para o interior da articulação adjacente de modo a produzir uma artrite purulenta, às vezes com extensa destruição da cartilagem articular e incapacidade permanente. Um processo análogo pode envolver vértebras, com uma infecção que destrói os discos intervertebrais e se disseminando para vértebras adjacentes.

Após a primeira semana de infecção, células inflamatórias crônicas se tornam mais numerosas. A liberação de citocinas pelos leucócitos estimula a reabsorção óssea pelos osteoclastos, invaginação de tecido fibroso e formação óssea na periferia. Um tecido ósseo primário (entrelaçado) ou lamelar (secundário) reativo pode ser depositado; quando ele forma uma capa de tecido vivo ao redor de um sequestro, é chamado de **invólucro** (Fig. 20-7). Organismos viáveis podem persistir no sequestro por anos após a infecção original.



Figura 20-7 Fêmur seccionado de paciente com osteomielite crônica. O tecido ósseo necrótico (chamado de sequestro) se encontra visível no centro de um trato sinusal de drenagem e está circundado por uma borda de tecido ósseo recém-formado (caracterizado como invólucro).

Características Clínicas

A osteomielite classicamente se manifesta como doença sistêmica aguda, com mal-estar, febre, leucocitose e dor latejante sobre a região afetada. Os sintomas também podem ser sutis, com apenas febre inexplicada, particularmente em bebês, ou apenas dor localizada, no adulto. O diagnóstico é sugerido pelos achados radiológicos característicos: foco lítico destrutivo, circundado por edema e uma borda esclerótica. Em muitos casos não tratados, culturas de sangue são positivas, mas a biópsia e a cultura de tecido ósseo são usualmente necessárias para identificar o patógeno. Uma combinação de antibióticos e de drenagem cirúrgica usualmente é curativa, mas até um quarto dos casos não se resolve e persiste como infecções crônicas. A cronicidade pode se desenvolver com retardo no diagnóstico, extensa necrose óssea, terapia com antibióticos abreviada, desbridamento cirúrgico inadequado e/ou defesas enfraquecidas do hospedeiro. Além de ocasionais crises agudas, a osteomielite crônica também pode ser complicada por fratura patológica, amiloidose secundária, endocardite, sepse, desenvolvimento de carcinoma de células escamosas, caso a infecção crie um trato sinusal, e, raramente, osteossarcoma.

Osteomielite Tuberculosa

A infecção óssea por micobactérias tem sido um problema em países em desenvolvimento; com o ressurgimento da tuberculose (devido a padrões de imigração e número crescente de pessoas imunocomprometidas), ela está se tornando uma importante doença também em outros países.

A infecção óssea se complica em uma estimativa de 1-3% dos casos de tuberculose pulmonar. Os organismos usualmente atingem o osso através da corrente sanguínea, embora disseminação direta a partir de um foco contíguo de infecção (p. ex., a partir de linfonodos mediastinais para as vértebras) também possa ocorrer. Com a disseminação hematogênica, *os ossos longos e as vértebras são locais preferenciais*. As lesões frequentemente são solitárias, mas podem ser multifocais, particularmente em pacientes com imunodeficiência primária. Como o bacilo da tuberculose é microaerofílico, a sinóvia, com suas pressões de oxigênio mais altas, é um local comum de infecção inicial. Em seguida, a infecção se dissemina para a epífise adjacente, onde promove típica inflamação granulomatosa, com necrose caseosa e extensa destruição óssea. *A tuberculose dos corpos vertebrais é uma forma clinicamente grave de osteomielite.* A infecção nesse local causa deformidades vertebrais, colapso e deslocamento posterior (doença de Pott), levando a deficiências neurológicas. Deformidades da coluna vertebral devidas à doença de Pott atormentaram vários escritores (incluindo Alexander Pope e William Henley) e provavelmente serviram como a inspiração para o *Corcunda de Notre Dame*, de Victor Hugo. A extensão da infecção aos tecidos moles adjacentes com o desenvolvimento de abscessos no músculo psoas é bastante comum.

TUMORES DO TECIDO ÓSSEO

Os tumores ósseos primários são consideravelmente menos comuns que as metástases ósseas derivadas de outros locais primários; a doença metastásica é discutida ao final desta seção.

Tumores ósseos primários exibem grande diversidade morfológica e variados comportamentos clínicos — desde benignos a agressivamente malignos. A maioria é classificada de acordo com o equivalente de células normais e a linhagem de diferenciação; a Tabela 20-2 lista os aspectos marcantes das neoplasias ósseas primárias mais comuns, excluindo o mieloma múltiplo e outros tumores

Tabela 20-2 Tumores do Tecido Ósseo

Tipo de Tumor	Locais Comuns	Idade (Anos)	Morfologia
Tumores Formadores de Tecido Ósseo			
Benignos			
Osteoma	Ossos faciais, crânio	40-50	Crescimentos exofíticos fixados à superfície óssea; histologicamente similar ao tecido ósseo normal
Osteoma osteoide	Metáfises do fêmur e da tíbia	10-20	Tumores corticais, caracterizados por dor; padrão histológico consistindo em trabéculas entrelaçadas de tecido ósseo primário
Osteoblastoma	Coluna vertebral	10-20	Surgimento nos processos transversos e espinhosos das vértebras; histologicamente similar ao osteoma osteoide
Malignos			
Osteossarcoma primário	Metáfises da região distal do fêmur, da região proximal da tíbia e do úmero	10-20	Crescimento para fora, levantando o periósteo, e para dentro da cavidade medular; sob o ponto de vista microscópico, apresentam células malignas que formam osteoide; cartilagem também pode estar presente
Osteossarcoma secundário	Fêmur, úmero, pelve	>40	Complicações da doença de Paget poliostótica; histologicamente similar ao osteossarcoma primário
Tumores Cartilaginosos			
Benignos			
Osteocondroma	Metáfise de ossos longos tubulares	10-30	Excrescências ósseas com cobertura cartilaginosa; podem ser solitários ou múltiplos e hereditários
Encondroma	Pequenos ossos das mãos e dos pés	30-50	Tumores isolados bem circunscritos que se assemelham à cartilagem normal; surgem dentro da cavidade medular do osso; incomumente múltiplos e hereditários
Malignos			
Condrossarcoma	Ossos do ombro, pelve, região proximal do fêmur e costelas	40-60	Surgem dentro da cavidade medular e erodem o córtex; sob o ponto de vista microscópico apresentam aspectos bem diferenciados semelhantes à cartilagem ou aspectos anaplásicos
Diversos			
Tumor de células gigantes (usualmente benigno)	Epífises de ossos longos	20-40	Lesões líticas que erodem o córtex; sob o ponto de vista microscópico apresentam células gigantes semelhantes a osteoclastos e células arredondadas a fusiformes; a maioria é benigna
Sarcoma de Ewing	Diáfises e metáfises	10-20	Surgem na cavidade medular; sob o ponto de vista microscópico apresentam camadas de pequenas células arredondadas que contêm glicogênio; neoplasia agressiva

hematopoiéticos. De modo geral, tumores produtores de matriz e tumores fibrosos são os mais comuns, e, entre os tumores benignos, o osteocondroma e o defeito cortical fibroso ocorrem mais frequentemente. O osteossarcoma é o câncer ósseo primário mais comum, seguido pelo condrossarcoma e pelo sarcoma de Ewing. Tumores benignos excedem quantitativamente em muito seus equivalentes malignos, particularmente antes dos 40 anos de idade; os tumores ósseos em pessoas idosas são muito mais prováveis de ser malignos.

A maioria dos tumores do tecido ósseo se desenvolve durante as primeiras décadas de vida e tem a tendência de se originar nos ossos longos dos membros. Não obstante, tipos específicos de tumores atingem certas faixas etárias e certos locais anatômicos; essas associações são frequentemente úteis em chegar ao diagnóstico correto. Por exemplo, a maioria dos osteossarcomas ocorre durante a adolescência, com metade se originando ao redor do joelho, seja na região distal do fêmur, seja na região proximal da tíbia. Em contraste, os condrossarcomas tendem a se desenvolver durante a vida adulta no meio ou tardiamente e envolvem os ossos do tronco, das cinturas escapular e pélvica, e os ossos longos proximais.

A maioria dos tumores ósseos surge sem qualquer causa conhecida prévia. Entretanto, síndromes genéticas (p. ex., síndromes de Li-Fraumeni e do retinoblastoma; Capítulo 5) estão associadas a osteossarcomas, assim como também (raramente) os infartos ósseos, a osteomielite crônica, a doença de Paget, a irradiação e o uso de aparelhos ortopédicos de metal.

Em termos de apresentação clínica, lesões benignas frequentemente são assintomáticas e detectadas como achados incidentais. Outras produzem dor ou ocasionam a formação de uma massa de crescimento lento. Ocasionalmente, uma fratura patológica é a primeira manifestação. O imageamento radiológico é crítico na avaliação de tumores ósseos; entretanto, a biópsia e o estudo histológico e, em alguns casos, testes moleculares são necessários para o diagnóstico.

Tumores Formadores de Tecido Ósseo

Todas as células tumorais nas seguintes neoplasias produzem tecido ósseo que usualmente é primário (entrelaçado ou não lamelar) e variavelmente mineralizado.

Osteoma

Os *osteomas* são lesões benignas mais comumente encontradas na cabeça e no pescoço, incluindo os seios paranasais, mas que podem ocorrer também em diversos locais. Eles se apresentam tipicamente na meia-idade como massas exofíticas duras

e solitárias, de crescimento lento, em uma superfície óssea. Lesões múltiplas são uma característica da síndrome de Gardner, doença hereditária discutida adiante. Ao exame histológico, os osteomas recapitulam o tecido ósseo do tipo cortical e são compostos de uma mistura de tecido ósseo primário (não lamelar) e de tecido ósseo lamelar. Embora possam causar problemas mecânicos locais (p. ex., obstrução de uma cavidade sinusal) e deformidades cosméticas, eles não são localmente agressivos e não sofrem transformação maligna.

Osteoma Osteoide e Osteoblastoma

Os *osteomas osteoides* e *osteoblastomas* são neoplasias benignas com aspectos histológicos muito similares. Ambas as lesões tipicamente aparecem durante a adolescência e por volta dos 20 anos de idade, com predileção por homens (2:1 para osteomas osteoides). Eles são distinguidos um do outro principalmente pelo seu tamanho e apresentação clínica. Os *osteomas osteoides* surgem mais frequentemente abaixo do periósteo ou em meio ao córtex nas regiões proximais do fêmur e da tíbia ou em elementos espinhais posteriores e, por definição, têm menos de 2 cm de diâmetro, enquanto os osteoblastomas são maiores. Dor localizada, mais severa à noite, é uma reclamação quase universal com osteomas osteoides, sendo usualmente aliviada pela aspirina. Os *osteoblastomas* surgem mais frequentemente na coluna vertebral; eles também causam dor, embora frequentemente esta seja mais difícil de localizar, além de não ser responsiva à aspirina. A excisão local é o tratamento de escolha; lesões que sofreram ressecção incompleta podem recidivar. A transformação maligna é rara, *a menos* que a lesão seja tratada com irradiação.

MORFOLOGIA

À inspeção anatômica, ambas as lesões são massas de formato arredondado a oval de tecido acastanhado de aparência arenosa e hemorrágica. Uma borda de tecido ósseo esclerótico está presente na margem de ambos os tipos de tumores; entretanto, ela é muito mais evidente em osteomas osteoides. Ao exame microscópico, ambas as neoplasias são compostas de trabéculas entrelaçadas de tecido ósseo primário (entrelaçado ou não lamelar) circundadas por osteoblastos (Fig. 20-8). O estroma interveniente é um tecido conjuntivo frouxo vascularizado contendo número variável de células gigantes.

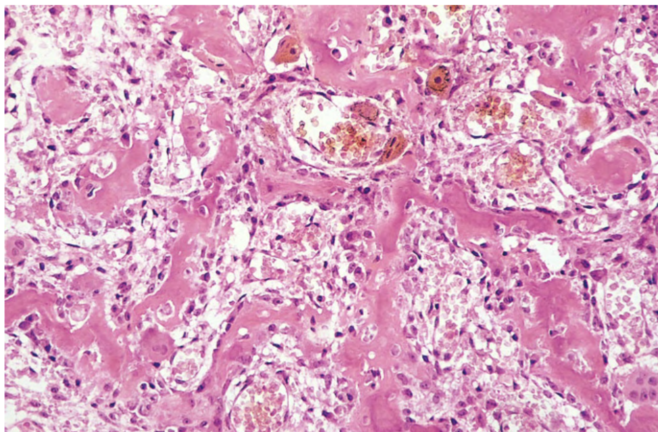


Figura 20-8 Osteoma osteoide, mostrando trabéculas orientadas aleatoriamente, constituídas por tecido ósseo primário (ou entrelaçado) delimitado por proeminentes osteoblastos. Os espaços intertrabeculares estão preenchidos por tecido conjuntivo frouxo vascularizado.

Osteossarcoma

O osteossarcoma é um tumor mesenquimal maligno formador de tecido ósseo. Após o mieloma e o linfoma, o osteossarcoma é o tumor maligno primário mais comum do tecido ósseo, responsável por aproximadamente 20% dos cânceres ósseos primários; um pouco mais de 2.000 casos são diagnosticados anualmente nos Estados Unidos. Os osteossarcomas ocorrem em todas as faixas etárias, mas cerca de 75% dos pacientes têm menos de 20 anos de idade, com um segundo pico ocorrendo em pessoas idosas, usualmente em associação com outras doenças, incluindo doença de Paget, infartos ósseos e irradiação prévia. Os homens são mais comumente afetados do que as mulheres (1,6:1). Embora qualquer osso possa ser envolvido, a maioria dos tumores surge na região metafisária dos ossos longos dos membros, com quase 60% ocorrendo no joelho, 15% ao redor do quadril, 10% no ombro e 8% na mandíbula. Vários subtipos de osteossarcoma são distinguidos com base no local de envolvimento dentro do osso (p. ex., medular *versus* cortical), grau de diferenciação, número de locais envolvidos, presença de doença primária e aspectos histológicos; o tipo mais comum de osteossarcoma é primário, solitário, intramedular e mal diferenciado, produzindo uma matriz predominantemente óssea.

MORFOLOGIA

Ao exame macroscópico, os osteossarcomas são tumores de tonalidade cinza-esbranquiçada e de aparência arenosa, exibindo frequentemente hemorragia e degeneração cística. Os tumores frequentemente destroem os córtices circunjacentes, produzindo massas de tecido mole (Fig. 20-9, A). Eles se disseminam extensivamente no canal medular, se infiltrando e substituindo a medula óssea, mas apenas de modo pouco frequente penetrando na placa epifisária ou entrando no espaço articular. As células tumorais variam de tamanho e de formato, e frequentemente apresentam grandes núcleos hipercromáticos; células gigantes

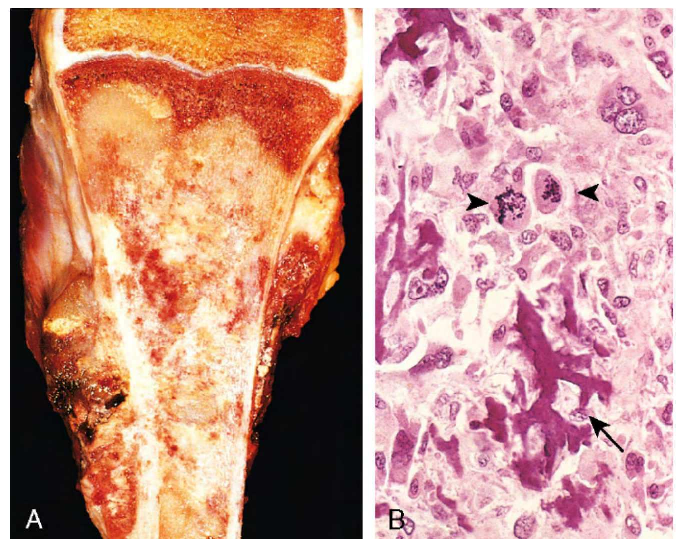


Figura 20-9 Osteossarcoma. **A,** Massa envolvendo a extremidade superior da tíbia. O tumor de tonalidade castanho-esbranquiçada preenche a maior parte da cavidade medular da metáfise e a região proximal da diáfise. Ela se infiltrou em meio ao córtex, levantou o periósteo e formou massas de tecido mole em ambos os lados do osso. **B,** Aparência histológica, com padrão grosseiro e emaranhado de tecido ósseo neoplásico (*seta*) produzido por células tumorais anaplásicas. Observe as figuras mitóticas extremamente aberrantes (*cabeças de seta*).

tumorais bizarras são comuns, assim como também figuras mitóticas. **A produção de tecido ósseo mineralizado ou não mineralizado (osteoide) por células malignas é essencial para o diagnóstico do osteossarcoma** (Fig. 20-9, B). O tecido ósseo neoplásico tipicamente é grosseiro e entrelaçado, mas também pode ser depositado em amplas camadas. A diferenciação em células cartilaginosas e em fibroblastos também pode estar presente em quantidades variadas. Quando uma cartilagem maligna se apresenta abundante, o tumor é denominado **osteossarcoma condroblástico**. A invasão vascular é comum, assim como a necrose tumoral espontânea.

PATOGENIA

Várias mutações estão intimamente associadas ao desenvolvimento de um osteossarcoma. Em particular, mutações no gene RB ocorrem em 60-70% dos tumores esporádicos, e pessoas com retinoblastomas hereditários (devidos a mutações na linhagem de células germinativas no gene RB) têm risco mil vezes maior para o desenvolvimento de um osteossarcoma. Como muitos outros cânceres, osteossarcomas espontâneos também exibem frequentemente mutações no *TP53* e em genes que regulam o ciclo celular, incluindo ciclinas, quinases dependentes de ciclinas e inibidores de quinases. Muitos osteossarcomas se desenvolvem em locais de maior crescimento ósseo, talvez porque células que se dividem rapidamente forneçam solo fértil para mutações.

Características Clínicas

Os osteossarcomas tipicamente se manifestam como massas crescentes dolorosas, embora uma fratura patológica possa ser o primeiro sinal. O imageamento radiográfico usualmente mostra grande massa destrutiva blástica e lítica mista, com margens infiltrantes pouco distintas. O tumor frequentemente atravessa o córtex e levanta o periósteo, resultando em formação óssea periosteal reativa. Uma sombra triangular no filme de raios X entre o córtex e o periósteo elevado (*triângulo de Codman*) é característico dos osteossarcomas. Os osteossarcomas tipicamente se disseminam por via hematogênica; no momento do diagnóstico, aproximadamente 10-20% dos pacientes apresentam metástases pulmonares demonstráveis e grande número apresenta metástases microscópicas.

Apesar do comportamento agressivo, o tratamento-padrão com quimioterapia e terapia de resgate do membro atualmente promove sobrevida de longo prazo de 60-70%.

Osteossarcomas secundários ocorrem em adultos idosos mais comumente no contexto da doença de Paget ou de exposição prévia à radiação. Como os osteossarcomas primários, os osteossarcomas secundários são tumores altamente agressivos, mas não respondem bem à terapia e são usualmente fatais.

Tumores Formadores de Cartilagem

Os tumores formadores de cartilagem produzem cartilagem hialina ou um tecido mixoide; fibrocartilagem e cartilagem elástica são componentes raros. Como os tumores formadores de tecido ósseo, os tumores cartilaginosos constituem um espectro desde proliferações benignas autolimitantes até doenças malignas altamente agressivas; mais uma vez, tumores benignos de cartilagem são muito mais comuns do que os malignos. Apenas os tipos mais comuns são discutidos aqui.

Osteocondroma

Os osteocondromas são tumores benignos relativamente comuns, envolvidos por cartilagem, fixados por um pedículo ósseo ao esqueleto subjacente. Osteocondromas solitários tipicamente são primeiramente diagnosticados na adolescência tardia e no início da vida adulta (relação entre homens e mulheres de 3:1); osteocondromas múltiplos se tornam aparentes durante a infância, ocorrendo como osteocondromas hereditários múltiplos, uma doença autossômica dominante. A inativação de ambas as cópias dos genes *EXT1* ou *EXT2* através de mutação e perda da heterozigosidade em condrócitos da placa epifisária de crescimento está implicada em osteocondromas, tanto esporádicos como hereditários. Esses genes supressores de tumores codificam glicosiltransferases essenciais para a polimerização do heparan-sulfato, um importante componente da cartilagem. Esse achado e outros estudos genéticos e moleculares sustentam o conceito de que os osteocondromas são neoplasias verdadeiras e não malformações do desenvolvimento.

Os osteocondromas se desenvolvem apenas em ossos de origem endocondral, surgindo na metáfise próxima à placa epifisária de crescimento de ossos longos tubulares, especialmente ao redor do joelho; eles tendem a parar de crescer uma vez que o crescimento normal do esqueleto esteja terminado (Fig. 20-10). Ocasionalmente, eles se desenvolvem a partir de ossos da pelve, escápula e costelas, e nesses locais frequentemente são sésseis. Raramente, os osteocondromas surgem nos ossos tubulares curtos das mãos e dos pés.

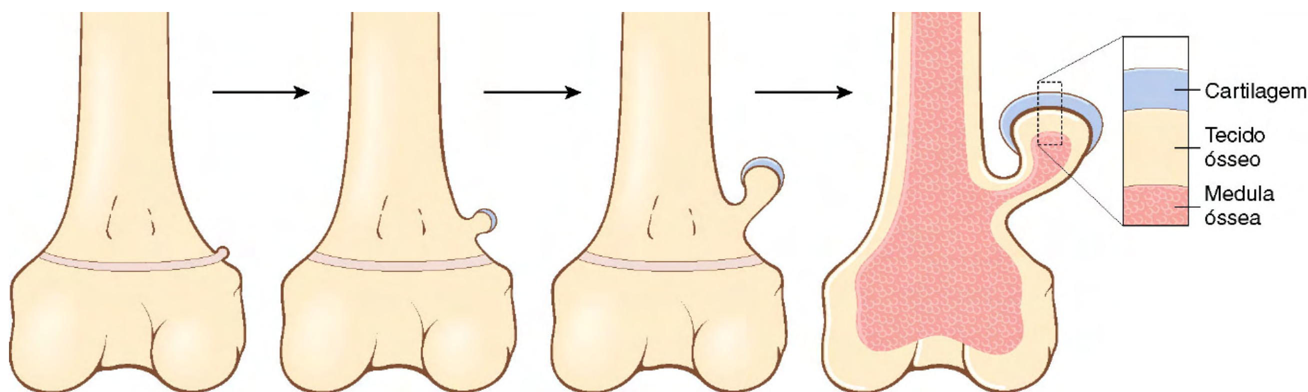


Figura 20-10 Desenvolvimento de um osteocondroma, começando com uma excrescência a partir da cartilagem da placa epifisária (ou disco epifisário).

MORFOLOGIA

Os osteocondromas variam de 1-20 cm de tamanho e apresentam cobertura cartilaginosa que tem, em geral, menos de 2 cm de espessura. A cartilagem hialina se assemelha a uma placa de crescimento desorganizada sofrendo ossificação endocondral. Um tecido ósseo recém-formado se organiza na porção interna da cabeça e do pedículo, com o córtex e a região central do pedículo se fundindo com o córtex e a cavidade medular, respectivamente, do osso hospedeiro.

Características Clínicas

Os osteocondromas são massas de crescimento lento que podem ser dolorosas caso comprimam um nervo ou o pedículo seja fraturado. Em muitos casos, eles são achados incidentais. Nos osteocondromas hereditários múltiplos, a deformidade do osso subjacente sugere um distúrbio associado no crescimento da placa epifisária. Osteocondromas solitários raramente progridem para condrossarcoma ou outros sarcomas, mas a transformação maligna ocorre mais frequentemente nas pessoas com osteocondromas hereditários múltiplos.

Condroma

Os condromas são neoplasias benignas de cartilagem hialina. Quando eles surgem em meio à medula óssea, são denominados *encondromas*; quando sobre a superfície óssea, são chamados de *condromas justacorticais*. Os encondromas usualmente são diagnosticados em pessoas entre os 20-50 anos de idade; tipicamente são solitários e localizados na região metafisária de ossos tubulares, sendo os locais favoritos os ossos curtos tubulares das mãos e dos pés. A *doença de Ollier* é caracterizada por *múltiplos condromas* preferencialmente envolvendo um lado do corpo, e a *síndrome de Maffucci* é caracterizada por *múltiplos condromas associados a hemangiomas de células fusiformes de tecido mole*.

PATOGENIA

Os encondromas que ocorrem na doença de Ollier e na síndrome de Maffucci frequentemente contêm mutações pontuais, seja na isocitrato-desidrogenase 1 (IDH1), seja na IDH2, que criam uma nova atividade enzimática. As mesmas mutações na IDH ocorrem como mutações somáticas em leucemias mieloides agudas e gliomas, mas nas doenças de Ollier e de Maffucci as mutações são também encontradas em baixa frequência em tecidos normais, sugerindo que as mutações ocorreram precocemente durante o desenvolvimento embrionário, um exemplo de mosaicismo genético.

MORFOLOGIA

Os encondromas são nódulos translucentes de coloração cinza-azulada, usualmente <5 cm em sua maior dimensão. Ao exame microscópico, eles são bem circunscritos e compostos de cartilagem hialina contendo condrócitos benignos sob o ponto de vista citológico. Na periferia, existe ossificação endocondral, enquanto o centro frequentemente se calcifica e morre. Nas condromatoses múltiplas hereditárias, as ilhotas de cartilagem exibem maior celularidade e mais atipia, tornando-os mais difíceis de distinguir de um condrossarcoma.

Características Clínicas

A maioria dos encondromas é detectada como achados incidentais; ocasionalmente, eles são dolorosos ou causam fraturas patológicas. Ao imageamento por raios X, os nódulos não mineralizados de cartilagem produzem lucências ovais bem circunscritas, circundadas por delgadas bordas de tecido ósseo radiodenso (*sinal em anel O*). A matriz calcificada se manifesta como opacidades irregulares. O potencial de crescimento dos condromas é limitado, e a maioria permanece estável, embora eles possam recorrer caso incompletamente excisados. Condromas solitários raramente sofrem transformação maligna, mas aqueles associados a encondromatoses estão em risco aumentado de tal modificação. A síndrome de Maffucci está associada a risco aumentado de desenvolvimento de outros tipos de doenças malignas, incluindo carcinomas de ovário e gliomas cerebrais.

Condrossarcoma

O condrossarcoma é um tumor maligno de tecido conjuntivo (sarcoma), cujas células produzem e secretam uma matriz cartilaginosa neoplásica. Ele é subclassificado de acordo com o local (p. ex., *intramedular versus justacortical*) e com variantes histológicas (discutido a seguir). Os condrossarcomas ocorrem aproximadamente com a metade da frequência observada em osteossarcomas; a maioria dos pacientes tem 40 anos de idade ou mais, com os homens sendo afetados duas vezes mais frequentemente do que as mulheres.

MORFOLOGIA

O condrossarcoma convencional, a variante mais comum, surge dentro da cavidade medular do osso, de modo a formar uma massa brilhante expansível que frequentemente erode o córtex (Fig. 20-11, A). Ele é composto por cartilagem hialina maligna e cartilagem mixoide. Os **condrossarcomas mixoides** são de consistência viscosa e gelatinosa, e a matriz escorre a partir da superfície de corte. O córtex adjacente está espessado ou erodido, e o tumor cresce com amplas frentes de avanço para o interior dos espaços medulares e do tecido mole circunjacente. O grau do tumor é determinado pela celularidade, grau de atipia citológica e atividade mitótica (Fig. 20-11, B). Tumores de baixo grau podem ser difíceis de distinguir de um encondroma. Lesões de grau mais alto contêm condrócitos pleomórficos com frequentes figuras mitóticas.

Aproximadamente 10% dos pacientes com condrossarcomas convencionais de baixo grau têm um segundo componente de alto grau mal diferenciado (**condrossarcomas desdiferenciados**) que inclui focos de fibrossarcomas ou de osteossarcomas. Outras variantes histológicas incluem **condrossarcomas de células claras** e **condrossarcomas mesenquimais**.

Características Clínicas

Os condrossarcomas comumente surgem na pelve, no ombro e nas costelas; em contraste com encondromas, os condrossarcomas raramente envolvem as extremidades distais. Eles tipicamente se manifestam como massas dolorosas em crescimento progressivo. Um tumor de baixo grau e de crescimento lento causa relativo espessamento do córtex, enquanto uma neoplasia de alto grau e mais agressiva destrói o córtex e forma uma massa de tecido mole; consequentemente, quanto mais radiolucente for o tumor, maior é a probabilidade de que ele seja de alto grau. Existe também uma correlação direta entre o grau e o comportamento biológico de um tumor. Felizmente, os condrossarcomas mais convencionais são

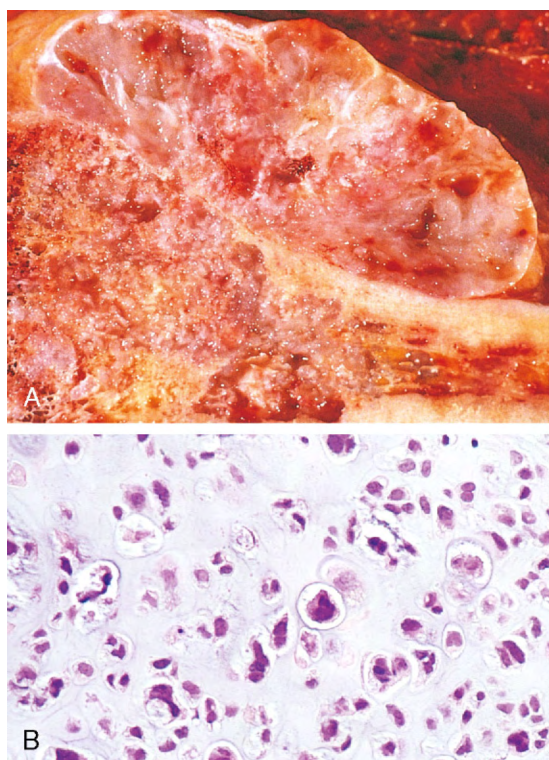


Figura 20-11 Condrossarcoma. **A,** Ilhotas de cartilagem hialina e cartilagem mixoide se expandem para a cavidade medular e crescem através do córtex para formar uma massa paracortical séssil. **B,** Condrócitos anaplásicos em meio a uma matriz condroide.

indolentes e de baixo grau, com índice de sobrevida de cinco anos de 80-90% (*versus* 43% para tumores de grau 3); tumores de grau 1 raramente originam metástases, enquanto 70% dos tumores de grau 3 se disseminam. O tamanho é outro aspecto prognóstico, com tumores maiores que 10 cm sendo significativamente mais agressivos do que tumores menores. Os condrossarcomas originam metástases por via hematogênica, preferencialmente para os pulmões e para o esqueleto. Os condrossarcomas convencionais são tratados com ampla excisão cirúrgica; a quimioterapia é adicionada para as variantes mesenquimal e desdiferenciada devido ao seu curso clínico agressivo.

Tumores Fibrosos e Fibro-ósseos

Os tumores fibrosos do esqueleto são extremamente comuns e exibem ampla diversidade de variantes morfológicas.

Defeito Cortical Fibroso e Fibroma Não Ossificante

Os *defeitos corticais fibrosos* são provavelmente anormalidades do desenvolvimento em vez de verdadeiras neoplasias. A vasta maioria tem diâmetro menor que 0,5 cm e surge excentricamente na metáfise da região distal do fêmur ou na região proximal da tíbia; quase 50% são bilaterais ou múltiplos. Lesões maiores (5-6 cm) se desenvolvem em *fibromas não ossificantes*.

MORFOLOGIA

Os defeitos corticais fibrosos e os fibromas não ossificantes se manifestam com radiolucências nitidamente demarcadas, circundadas por delgada zona de esclerose. À inspeção macroscópica, eles apresentam tonalidade cinzenta a amarelo-acastanhada; o exame microscópico mostra lesões celulares compostas por fibroblastos benignos sob o ponto de vista citológico e macrófagos ativados, incluindo formas multinucleadas. Os fibroblastos exibem classicamente um padrão estoriforme ou espiralado (em cata-vento; Fig. 20-12). Hemorragia e depósitos de hemossiderina são um achado comum.

Características Clínicas

Os defeitos corticais fibrosos são assintomáticos e tipicamente detectados apenas como lesões radiográficas incidentais. O curso clínico usual é caracterizado por uma diferenciação espontânea em tecido ósseo cortical normal dentro de alguns anos, de modo que, como regra, uma biópsia não é necessária. Os poucos que aumentam de forma a se tornarem fibromas não ossificantes podem se manifestar com fraturas patológicas; em tais casos, uma biópsia é necessária para excluir outros tumores.

Displasia Fibrosa

A displasia fibrosa é um tumor benigno no qual todos os componentes do tecido ósseo normal estão presentes, mas eles falham em se diferenciar em estruturas maduras. A displasia fibrosa se manifesta como um de três padrões clínicos: (1) envolvimento de um único osso (monostótica); (2) envolvimento de múltiplos ossos (poliostótica); e (3) doença poliostótica, associada a pigmentações "café com leite" da pele e anormalidades endócrinas, especialmente puberdade precoce (*síndrome de McCune-Albright*). Mutações do gene *GNAS*, que resultam em uma proteína G8 constitutivamente ativa (Capítulo 2), são responsáveis por todas as formas de displasia fibrosa. A mutação ocorre durante a embriogênese (mutações somáticas), resultando em mosaicismo no feto e no adulto. A extensão da manifestação (monostótica, poliostótica ou síndrome de McCune-Albright) depende (1) do estágio da embriogênese quando a mutação é adquirida e (2) do destino da célula que abriga a mutação inicial.

A *displasia fibrosa monostótica* é responsável por 70% dos casos. O tumor usualmente surge durante a segunda e terceira décadas da vida; não há predileção por sexo. Em ordem descendente de frequência, as costelas, o fêmur, a tíbia, os ossos maxilares, a calvária e o úmero são mais comumente afetados. As lesões frequentemente são assintomáticas e descobertas incidentalmente. Entretanto, a displasia fibrosa pode causar marcante aumento e

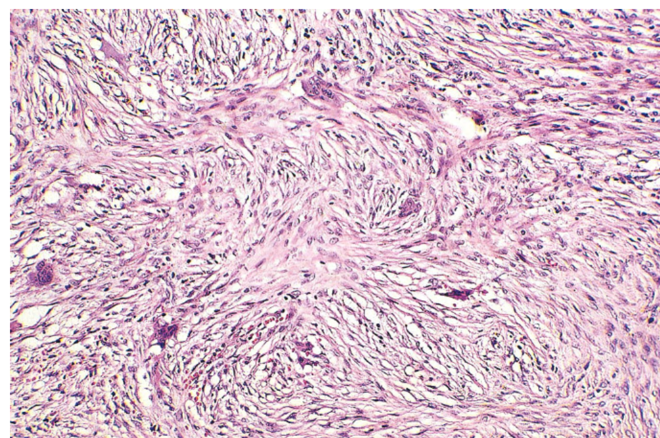


Figura 20-12 Defeito cortical fibroso ou fibroma não ossificante. Característico padrão estoriforme (ou enovelado) de células fusiformes entremeadas com células gigantes semelhantes a osteoclastos.

distorção do osso, de modo que, se a face ou o crânio estiverem envolvidos, pode ocorrer desfiguração ou isso pode causar dor e fraturas patológicas.

A *displasia fibrosa poliostótica sem disfunção endócrina* é responsável pela maioria dos casos remanescentes. Ela se manifesta em idade ligeiramente mais precoce do que aquela para o tipo monostótico. Em ordem descendente de frequência, o fêmur, o crânio, a tíbia e o úmero são mais comumente envolvidos. O envolvimento craniofacial está presente em 50% dos pacientes com envolvimento esquelético moderado e em 100% dos pacientes com extensa doença esquelética. A doença poliostótica tende a envolver o ombro e a cintura pélvica, resultando em severas deformidades e fraturas espontâneas.

A *síndrome de McCune-Albright* é responsável por 3% de todos os casos. As endocrinopatias associadas incluem precocidade sexual (meninas mais frequentemente do que meninos), hipertireoidismo, adenomas de hipófise secretores de hormônio do crescimento e hiperplasia suprarrenal primária. A severidade de manifestações depende do número e dos tipos celulares que abrigam a mutação da proteína G. As lesões ósseas podem ser unilaterais, e a pigmentação da pele usualmente está limitada ao mesmo lado do corpo. As máculas cutâneas classicamente são grandes, de tonalidade escura a castanho-claro (*"café com leite"*) e de configuração irregular.

MORFOLOGIA

À inspeção macroscópica, a displasia fibrosa é caracterizada por lesões intramedulares bem circunscritas de tamanhos variáveis; grandes massas se expandem e distorcem o osso. O tecido lesado é de tonalidade castanho-clara e de aparência arenosa; ao exame microscópico, ela exibe trabéculas curvas de tecido ósseo primário (entrelaçado ou não lamelar; imitando caracteres chineses), sem que osteoblastos se disponham em suas bordas, circundadas por proliferação fibroblástica moderadamente celularizada (Fig. 20-13).

Curso Clínico

A história natural depende da extensão do envolvimento do esqueleto; os pacientes com doença monostótica usualmente apresentam mínimos sintomas. Ao imageamento com raios X, as lesões exibem característica aparência de vidro fosco, com margens bem definidas. As lesões sintomáticas são facilmente curadas através de cirurgia conservadora. O envolvimento poliostótico frequentemente está associado à doença progressiva e a complicações esqueléticas mais severas (p. ex., fraturas, deformidades dos ossos longos, distorção craniofacial). Raramente, a doença poliostótica pode se transformar em um osteossarcoma, *especialmente após radioterapia*.

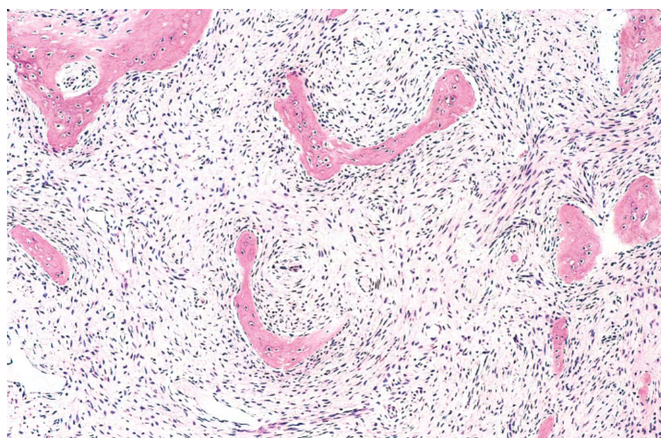


Figura 20-13 Displasia fibrosa. Trabéculas curvas de tecido ósseo primário (ou entrelaçado, ou não lamelar) se formando em meio a tecido fibroso. Observe a ausência de osteoblastos nas margens das trabéculas ósseas.

Tumores Ósseos Diversos

Sarcoma de Ewing e Tumor Neuroectodérmico Primitivo

O sarcoma de Ewing e tumores neuroectodérmicos primitivos (TNEPs) são tumores malignos primários de pequenas células arredondadas do tecido ósseo e de tecidos moles. Eles compartilham certas características moleculares (descritas a seguir) e são mais bem vistos como variantes do mesmo tumor, diferindo apenas no grau de diferenciação neuroectodérmica e em aspectos clínicos. Os TNEPs demonstram clara diferenciação neural, enquanto os sarcomas de Ewing são indiferenciados.

O sarcoma de Ewing é responsável por 6-10% dos tumores ósseos malignos primários. Após o osteossarcoma, ele é o segundo sarcoma ósseo pediátrico mais comum. A maioria dos pacientes tem 10-15 anos de idade e 80% têm menos de 20 anos de idade. Os meninos são afetados ligeiramente com mais frequência do que as meninas, e há marcante predileção racial por brancos; negros e asiáticos são raramente afligidos. A anormalidade cromossômica comum é uma translocação que causa a fusão do gene *EWS* em 22q12 com um membro da família *ETS* de fatores de transcrição. Os parceiros de fusão mais comuns são o gene *FL1* em 11q24 e o gene *ERG* em 21q22. A resultante proteína quimérica atua como fator de transcrição, mas permanece incerto como precisamente ele contribui para a oncogênese; efeitos sobre diferenciação, proliferação e sobrevivência têm sido propostos. Em nível prático, essas translocações são de importância diagnóstica, uma vez que aproximadamente 95% dos tumores têm t(11;22) (q24;q12) ou t(21;22) (q22;q12).

MORFOLOGIA

O sarcoma de Ewing/TNEP surge na cavidade medular e invade o córtex e o periósteo para produzir uma massa tumoral macia de tonalidade castanho-esbranquiçada, frequentemente com hemorragia e necrose. Ele é composto de camadas de pequenas células arredondadas uniformes que são ligeiramente maiores que linfócitos; tipicamente, existem poucas figuras mitóticas e pouco estroma interveniente (Fig. 20-14). As células apresentam citoplasma escasso rico em glicogênio. A presença de **rosetas de Homer-Wright** (células tumorais concêntricas em torno de um espaço fibrilar central) indica diferenciação neural.

Características Clínicas

O sarcoma de Ewing/TNEP tipicamente se manifesta como massa crescente dolorosa nas diáfises de ossos longos tubulares (especialmente o fêmur) e os ossos chatos da pelve. Alguns pacientes apresentam sinais e sintomas sistêmicos sugestivos de infecção. Estudos de imageamento mostram um tumor lítico destrutivo com margens infiltrativas e extensão para dentro dos tecidos moles circunjacentes. Existe uma característica reação periostica com deposição de tecido ósseo em um padrão semelhante à casca de cebola.

O tratamento inclui quimioterapia e excisão cirúrgica com ou sem irradiação. O índice de sobrevida de cinco anos atualmente é de 75% para pacientes que se apresentam com tumores localizados.

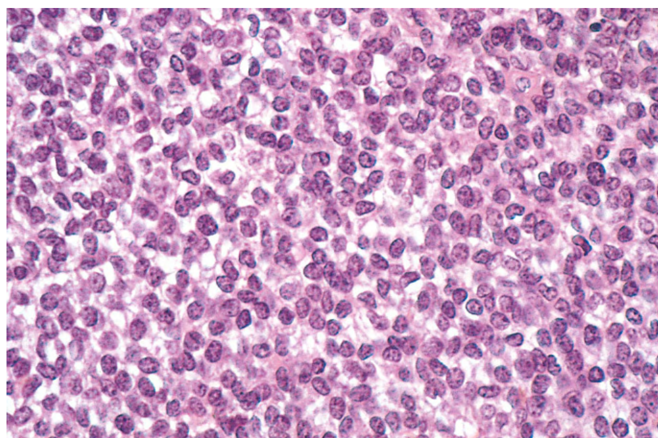


Figura 20-14 Sarcoma de Ewing. Camadas de pequenas células arredondadas com citoplasma claro e escasso.

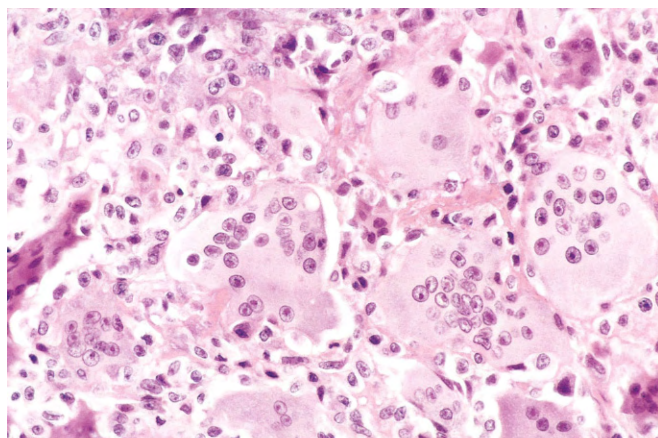


Figura 20-15 Tumor benigno de células gigantes, mostrando abundantes células gigantes multinucleadas e um fundo de células mononucleares.

Tumor de Células Gigantes do Tecido Ósseo

Os tumores de células gigantes (TCGs) contêm proeminentes células gigantes multinucleadas semelhantes a osteoclastos — daí o sinônimo *osteoclastoma*. O TCG é um tumor ósseo benigno relativamente comum, mas localmente agressivo, usualmente surgindo em pessoas por volta de seus 20-40 anos de idade. Apesar do nome, análises moleculares têm mostrado que são as células mononucleares no tumor que são neoplásicas. Essas células podem estar relacionadas às células precursoras de osteoclastos, uma vez que expressam o ligante do RANK (RANKL), o qual pode estimular o desenvolvimento de células semelhantes a osteoclastos não neoplásicas circunjacentes.

MORFOLOGIA

Os TCGs são grandes e de tonalidade vermelho-acastanhada, e frequentemente apresentam degeneração cística. Eles são compostos de células mononucleares ovais uniformes e células gigantes espalhadas semelhantes a osteoclastos, contendo 100 ou mais núcleos (Fig. 20-15). Figuras mitóticas são tipicamente frequentes. Necrose, hemorragia e formação óssea reativa também estão comumente presentes.

Curso Clínico

Embora quase todo osso possa estar envolvido, a maioria dos TCGs surge na epífise e envolve a metáfise dos ossos longos ao redor do joelho (região distal do fêmur e região proximal da tíbia), frequentemente causando dor. Ocasionalmente, os TCGs se manifestam com fraturas patológicas. A maioria é de tumores solitários. Sob o ponto de vista radiográfico, os TCGs são grandes, puramente líticos e excêntricos; o córtex sobrejacente frequentemente é destruído, produzindo massa abaulada de tecido mole com delgada capa de tecido ósseo reativo. Embora os TCGs sejam considerados benignos, aproximadamente metade deles reincide após uma simples curetagem, e cerca de 2% se disseminam para os pulmões como lesões localizadas que são curadas por excisão local.

Doença Metastática

Os tumores metastáticos são os tumores malignos mais comuns que envolvem o tecido ósseo. As vias de disseminação incluem (1) extensão direta, (2) disseminação linfática ou hematogênica e (3) propagação intraespinal. Qualquer câncer pode se disseminar para o tecido ósseo, mas certos tumores exibem distinta predileção pelo esqueleto. Nos adultos, mais de 75% das metástases esqueléticas se originam a partir de cânceres da próstata, da mama, do rim e do pulmão. Em crianças, neuroblastoma, tumor de Wilms, osteossarcoma, sarcoma de Ewing e rabdomiossarcoma são as fontes mais comuns de metástases ósseas.

A maioria das metástases envolve o esqueleto axial (coluna vertebral, pelve, costelas, crânio, esterno), região proximal do fêmur e úmero, em ordem descendente. A medula óssea nessas áreas, com sua rica rede capilar, fluxo sanguíneo lento e ambiente nutricional rico em fatores de crescimento, facilita a implantação e o crescimento das células tumorais.

A aparência radiológica de metástases pode ser puramente lítica, puramente blástica ou ambas. Em lesões líticas (p. ex., com tumores renais e pulmonares, e com melanoma), as células metastáticas secretam substâncias como prostaglandinas, interleucinas e proteína relacionada ao PTH (PTHrP), que estimulam a reabsorção óssea pelos osteoclastos; as células tumorais propriamente ditas não reabsorvem diretamente o tecido ósseo. De forma similar, tumores metastáticos que promovem resposta osteoblástica (p. ex., adenocarcinoma prostático) o fazem através de uma estimulação à formação de tecido ósseo pelos osteoblastos. A maioria das metástases induz uma reação lítica e blástica mista.

RESUMO

Tumores do Tecido Ósseo

- A maioria dos tumores ósseos é categorizada de acordo com o seu equivalente tecidual normal. As matrizes condroide e óssea são aproximadamente representadas por igual. Lesões benignas excedem em número os tumores malignos. Tumores metastáticos são a forma mais comum de doença maligna do esqueleto.
- Os principais tipos de tumores podem ser subdivididos da seguinte maneira:
  - Neoplasias benignas

    Defeito cortical ósseo/fibroma não ossificante — células fusiformes organizadas em padrão estoriforme (espiralado)

    Displasia fibrosa — trabéculas curvilíneas de tecido ósseo primário circundadas por fibroblastos benignos

    Osteoma osteoide — ilhotas de tecido ósseo primário (entrelaçado), tipicamente envolvendo as regiões proximais do fêmur ou da tíbia

Osteocondroma — excrescências recobertas por cartilagem em placas epifisárias de crescimento
Encondroma — nódulos de cartilagem hialina
Tumor de células gigantes — composto de uma mistura de células mononucleares neoplásicas e células gigantes reativas semelhantes a osteoclastos, tipicamente ocupando as epífises de ossos longos
- Neoplasias malignas

Osteossarcoma — tumor mesenquimal maligno formador de tecido ósseo; 20% dos tumores ósseos primários
Condrossarcoma — tumor mesenquimal maligno formador de cartilagem
Sarcoma de Ewing — agressivo tumor de pequenas células arredondadas de adolescentes com rearranjos no gene EWS.

ARTICULAÇÕES

As articulações estão sujeitas a ampla variedade de doenças, incluindo degeneração, infecções, injúria imunomediada, transtornos metabólicos e neoplasias. Discutidas nesta seção estão as formas mais comuns de artrite — isto é, osteoartrite ou doença articular degenerativa, artrites autoimunes selecionadas, gota e artrite infecciosa — juntamente com os dois tumores articulares benignos mais comuns.

ARTRITE

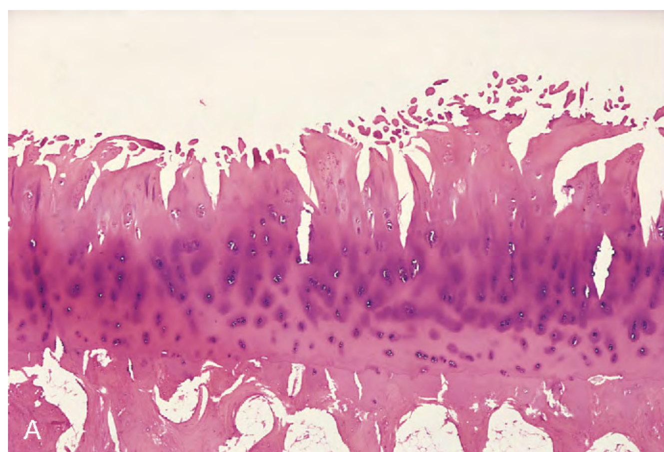
Osteoartrite

A *osteoartrite*, ou *doença articular degenerativa*, é a doença articular mais comum. Ela é frequente, se não inevitável, parte do envelhecimento e importante causa da incapacidade física em pessoas com mais de 65 anos de idade. *A característica fundamental da osteoartrite é a degeneração da cartilagem articular*; alterações estruturais no tecido ósseo subjacente são provavelmente secundárias. Embora o termo *osteoartrite* implique uma doença inflamatória, a osteoartrite é principalmente uma doença degenerativa da cartilagem articular, na qual os condrócitos respondem a estresses biomecânicos e biológicos de uma maneira que resulta na fragmentação da matriz.

Na maioria dos casos, a osteoartrite aparece de modo insidioso com a idade e sem causa iniciadora aparente (*osteoartrite primária*). Em tais casos, a doença usualmente é oligoarticular (isto é, afeta apenas poucas articulações), com as articulações das mãos, dos joelhos, dos quadris e da coluna vertebral mais comumente afetadas. Na circunstância incomum (menos de 5% dos casos) em que a osteoartrite ataca na juventude, há tipicamente alguma condição predisponente, como trauma prévio, deformidade do desenvolvimento ou doença sistêmica primária, como ocronose, hemocromatose ou obesidade marcante. Nesses contextos, a doença é chamada de *osteoartrite secundária*, e frequentemente envolve uma ou várias articulações predispostas. O sexo tem alguma influência; os joelhos e as mãos são mais comumente afetados em mulheres, enquanto os quadris são mais comumente afetados em homens. Estima-se que o custo econômico da osteoartrite nos Estados Unidos seja mais de $33 bilhões anualmente.

MORFOLOGIA

As alterações iniciais na osteoartrite incluem alterações na composição e na estrutura da matriz. Os condrócitos têm capacidade limitada de proliferação, e alguns se dividem para formar pequenos clones de células que secretam matriz recém-sintetizada. Subsequentemente, **a fibrilação e a formação de rachaduras na matriz** em sentidos vertical e horizontal ocorrem à medida que as camadas superficiais da cartilagem são degradadas (Fig. 20-16, A). O exame macroscópico nesse estágio revela uma superfície da cartilagem articular de aspecto granular macio, condição conhecida como **condromalacia**. Finalmente, porções de espessura total da cartilagem são perdidas, e a placa de tecido ósseo subcondral é exposta e tornada lisa e polida através de fricção, dando-lhe a aparência de marfim polido (**eburnação óssea;** Fig. 20-16, B). O tecido ósseo subjacente se torna reforçado devido à atividade osteoblástica. Pequenas fraturas podem deslocar pedaços de cartilagem e do tecido ósseo subcondral para dentro da articulação, formando corpos soltos (**artrófitos**).



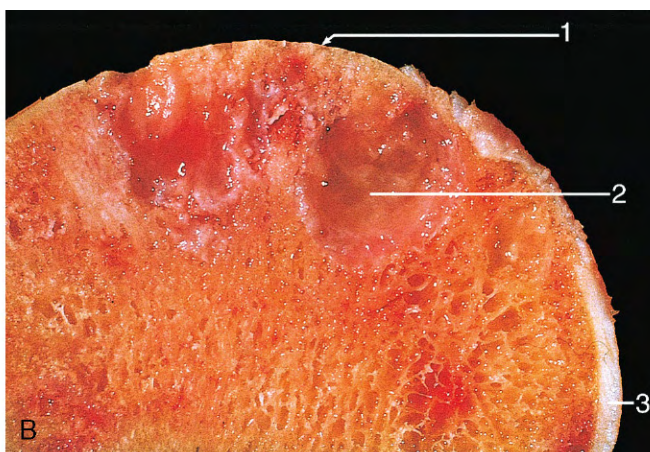


Figura 20-16 Osteoartrite. **A,** Demonstração histológica da característica fibrilação da cartilagem articular. **B,** Osteoartrite severa, com superfície articular com aspecto de marfim, expondo o tecido ósseo subcondral (*1*), um cisto subcondral (*2*) e uma área de cartilagem articular residual (*3*).

Os espaços da fratura permitem que o líquido sinovial seja forçado para dentro das regiões subcondrais para formar cistos de parede fibrosa. **Osteófitos** (excrescências ósseas) em formato de cogumelo se desenvolvem nas margens da superfície articular. Na doença severa, um ***pannus*** sinovial fibroso cobre as porções periféricas da superfície articular.

PATOGENIA

A cartilagem articular sofre o impacto maior das alterações degenerativas na osteoartrite. A cartilagem articular normal realiza duas funções: (1) juntamente com o líquido sinovial, ela proporciona um movimento virtualmente livre de fricção no interior da articulação; e (2) em articulações que suportam peso, ela distribui a carga através da superfície articular de maneira que permita que os ossos subjacentes absorvam o choque e o peso. Essas funções requerem que a cartilagem tenha propriedades elásticas (isto é, que recupere a arquitetura normal após compressão) e tenha alta força tênsil. Esses atributos são fornecidos pelos proteoglicanos e pelo colágeno do tipo II, respectivamente, ambos produzidos pelos condrócitos. Como com o tecido ósseo adulto, a cartilagem articular sofre constantemente degradação e substituição de sua matriz. A função normal dos condrócitos é crítica para manter a síntese e a degradação da matriz cartilaginosa; qualquer desequilíbrio pode levar à osteoartrite.

A função dos condrócitos é afetada por uma variedade de influências. Embora a osteoartrite não seja exclusivamente um fenômeno de desgaste, os estresses mecânicos e o envelhecimento atuam não obstante de forma proeminente. **Fatores genéticos**, incluindo polimorfismos e mutações em genes que codificam componentes da matriz e moléculas de sinalização, contribuem para a suscetibilidade à osteoartrite. O risco de osteoartrite também é aumentado com a crescente densidade óssea, além de níveis de estrógenos mantidos altos.

Independentemente do estímulo incitante, há um desequilíbrio na expressão, atividade e sinalização de citocinas e de fatores de crescimento, o qual resulta em degradação e perda de matriz. A osteoartrite inicial é marcada pela cartilagem em degeneração contendo mais água e menos proteoglicanos (os proteoglicanos proporcionam turgidez e elasticidade). A rede de fibrilas de colágeno do tipo II também se apresenta diminuída, presumivelmente como resultado de uma síntese local diminuída e colapso aumentado; a apoptose dos condrócitos está aumentada. De modo geral, a força tênsil e a resiliência da cartilagem estão comprometidas. Em resposta a essas alterações degenerativas, os condrócitos proliferam e tentam "reparar" a lesão através da síntese de novo colágeno e novos proteoglicanos. Embora essas alterações reparativas inicialmente sejam capazes de acompanhar o ritmo, as alterações na matriz e a perda de condrócitos finalmente predominam.

Curso Clínico

A osteoartrite é uma doença insidiosa, afetando predominantemente pacientes a partir de seus 50-60 anos de idade. Os sintomas e sinais característicos incluem profunda dor exacerbada pelo uso, rigidez pela manhã, crepitação (sensação de ralar ou de estalo na articulação) e limitação no alcance do movimento. O impacto de osteófitos sobre forames espinais pode causar compressão em raízes nervosas, com dor radicular, espasmos musculares, atrofia muscular e deficiências neurológicas. Quadris, joelhos, vértebras lombares inferiores e vértebras cervicais, articulações interfalângicas proximais e distais dos dedos das mãos, primeiras articulações carpometacarpais e primeiras articulações tarsometatarsais dos pés são comumente envolvidas. Os *nodos de Heberden* nos dedos das mãos, que representam proeminentes osteófitos nas articulações interfalângicas distais, são característicos de mulheres. Além da inatividade completa, não há modo previsto para prevenir ou suspender a progressão de uma osteoartrite primária; ela pode se estabilizar por anos, mas geralmente é lentamente progressiva. Com o tempo, significativa deformidade articular pode ocorrer, mas, ao contrário da artrite reumatoide (discutida a seguir), não ocorre fusão. O tratamento usualmente é baseado nos sintomas, com a substituição da articulação em casos severos. Uma comparação dessas duas doenças é apresentada na Figura 20-17.

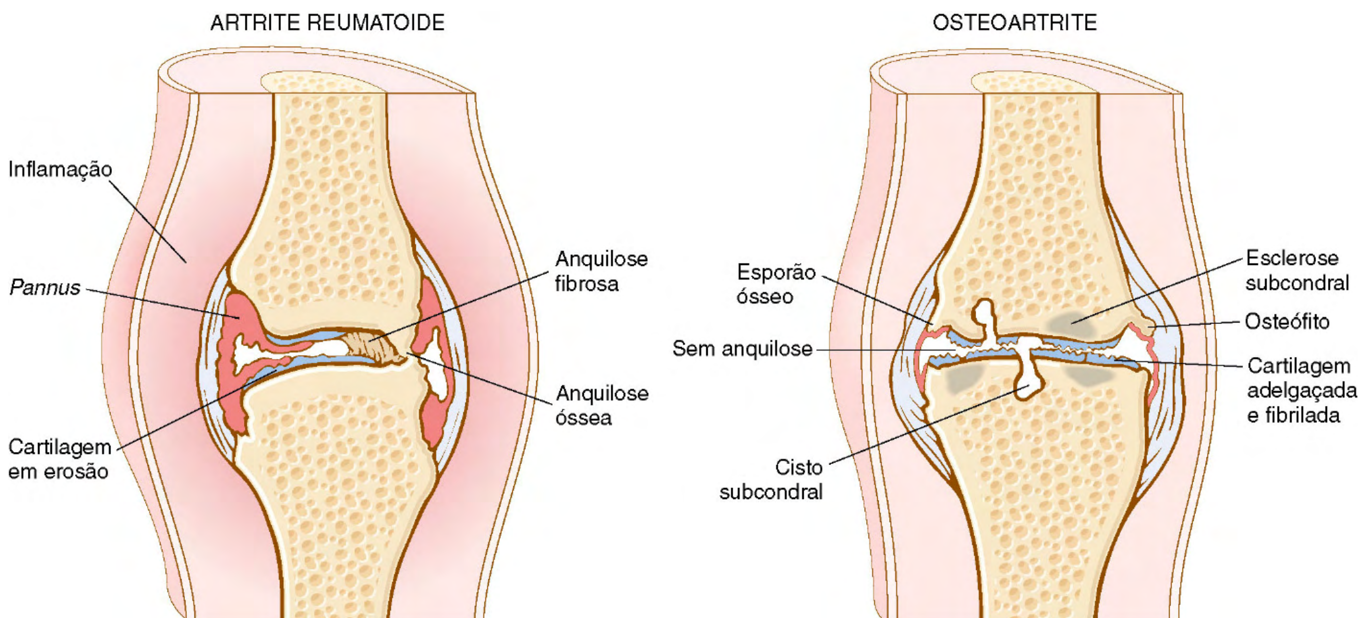


Figura 20-17 Comparação entre os aspectos morfológicos da artrite reumatoide (AR) e da osteoartrite.

Artrite Reumatoide

A *artrite reumatoide* (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica sistêmica que afeta muitos tecidos, mas ataca principalmente as articulações. Ela causa sinovite proliferativa não purulenta que frequentemente progride para destruir a cartilagem articular e o tecido ósseo subjacente, com resultante artrite incapacitante. Quando um envolvimento extra-articular se desenvolve — p. ex., da pele, coração, vasos sanguíneos, músculos e pulmões —, a AR pode se assemelhar ao lúpus ou ao escleroderma.

A AR é uma doença relativamente comum, com prevalência de aproximadamente 1%; é 3-5 vezes mais comum em mulheres do que em homens. O pico de incidência é na segunda à quarta década de vida, mas nenhuma idade está imune.

PATOGENIA

A AR é uma doença autoimune que envolve interações complexas, e ainda mal compreendidas, entre fatores de risco genéticos, o ambiente e o sistema imunológico. As alterações patológicas são causadas principalmente por **inflamação mediada por citocinas, com as células T CD4+ sendo a principal fonte das citocinas** (Fig. 20-18). Muitos pacientes também produzem **anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos** (**PCCs**), os quais podem contribuir para as lesões articulares. Os PCCs são derivados de proteínas nas quais resíduos de arginina são convertidos em resíduos de citrulina após a tradução. Na AR, anticorpos contra fibrinogênio, colágeno do tipo II, α-enolase e vimentina citrulinados são os mais importantes e podem formar imunocomplexos que se depositam nas articulações. Esses anticorpos representam um marcador diagnóstico para a doença e podem estar envolvidos na injúria tecidual.

Como outras doenças autoimunes, a AR é uma doença na qual fatores genéticos e ambientais contribuem para a interrupção da tolerância a autoantígenos.

- **Fatores genéticos:** Estima-se que 50% do risco de desenvolvimento da AR estejam relacionados a fatores genéticos. A suscetibilidade à artrite reumatoide está ligada ao lócus HLA-DRBI. Estudos recentes de ligação e associação pangenômica revelaram grande número de genes não HLA nos quais polimorfismos estão associados à AR. Há forte associação com um polimorfismo no gene *PTPN22*, o qual codifica uma tirosina-fosfatase que é postulada como inibindo a ativação das células T.
- **Fatores ambientais:** Muitos agentes infecciosos candidatos — cujos antígenos podem ativar células T ou B — têm sido considerados, mas nenhum foi implicado de forma conclusiva. Conforme mencionado, em pelo menos 70% dos pacientes o sangue contém anticorpos anti-PCC, os quais podem ser produzidos durante a inflamação. Insultos inflamatórios e ambientais, como tabagismo e infecções, podem induzir a citrulinação de algumas proteínas do próprio corpo, criando novos epitopos que deflagram reações autoimunológicas.

Foi feita a proposta de que a doença seja iniciada em pessoa geneticamente predisposta através da ativação de células T auxiliares CD4+ que respondem a algum agente artritogênico, possivelmente microbiano, ou a um autoantígeno, tal como os PCCs (Fig. 20-18). Células T_H1 e T_H17 CD4 + , linfócitos B ativados, plasmócitos e macrófagos, além de outras células inflamatórias, são encontrados na sinóvia inflamada e, em casos severos, folículos linfoides com centros germinativos bem formados podem estar presentes. Numerosas citocinas, incluindo IL-1, IL-8, TNF, IL-6, IL-17 e interferon γ, foram detectadas no líquido sinovial. As citocinas produzidas pelas células T ativadas recrutam leucócitos e macrófagos, cujos produtos causam injúria tecidual, e também ativam células sinoviais residentes para produzir enzimas proteolíticas, como colagenases, que medeiam a destruição da cartilagem, de ligamentos e dos tendões das articulações. A atividade aumentada dos osteoclastos nas articulações contribui para a destruição óssea na artrite reumatoide; isso pode ser causado pela produção do ligante RANK, da família de citocinas do TNF, através de células T ativadas. Apesar da infinidade de citocinas produzidas na articulação durante a AR, o TNF parece desempenhar um papel fundamental. Isso é demonstrado através da notável efetividade de antagonistas do TNF em pacientes com a doença, mesmo naqueles que são resistentes a outras terapias.

A partir de uma variedade de observações experimentais e clínicas, suspeita-se que os anticorpos também desempenhem um papel na doença. A contribuição de anti-PCCs foi previamente mencionada. Cerca de 80% dos pacientes apresentam autoanticorpos séricos do tipo imunoglobulina M (IgM) (e, menos frequentemente, IgA) que se ligam às porções Fc de sua própria IgG. Esses autoanticorpos são chamados de **fator reumatoide**. Eles podem formar imunocomplexos com a IgG própria que se deposita em articulações e em outros tecidos, levando à inflamação e à lesão tecidual. Entretanto, o papel do fator reumatoide na patogenia da articulação ou de lesões extra-articulares não foi estabelecido. Parece haver duas variantes da AR: uma caracterizada pela presença de anti-PCCs e do fator reumatoide, e outra na qual esses autoanticorpos estão ausentes.

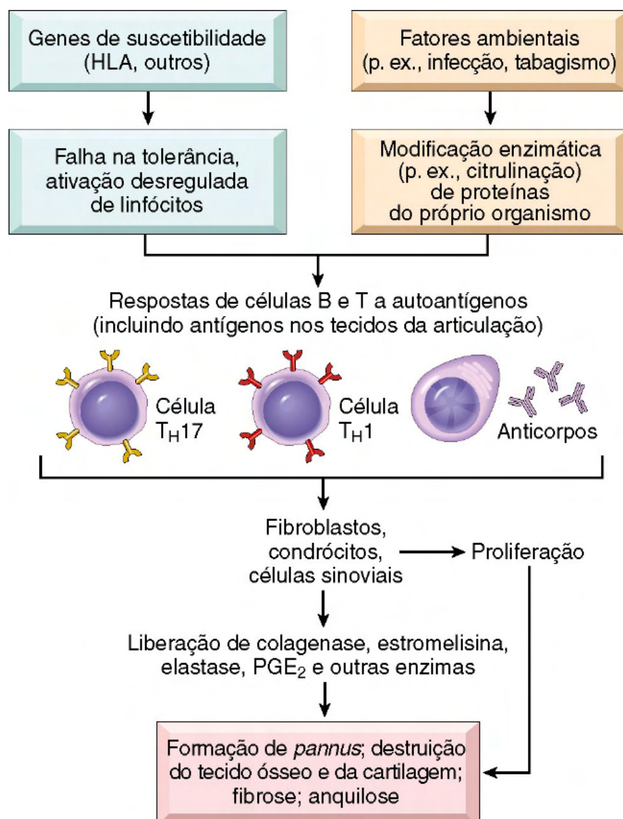


Figura 20-18 Principais processos envolvidos na patogenia da artrite reumatoide.

MORFOLOGIA

Um amplo espectro de alterações morfológicas é visto na AR; as mais severas ocorrem nas articulações. A AR tipicamente se manifesta como uma **artrite simétrica, afetando principalmente as pequenas articulações** das mãos e dos pés, tornozelos, joelhos, punhos, cotovelos e ombros. Mais frequentemente, as articulações interfalângicas proximais e metacarpofalângicas são afetadas, mas as articulações interfalângicas distais são poupadas. O envolvimento do esqueleto axial, quando ocorre, está limitado à região cervical superior da coluna vertebral; de modo similar, o envolvimento da articulação do quadril é extremamente incomum. Ao exame histológico, as articulações afetadas apresentam **sinovite papilar crônica**, caracterizada por (1) hiperplasia e proliferação de células sinoviais; (2) densos infiltrados perivasculares de células inflamatórias (formando frequentemente folículos linfoides) na sinóvia, compostos por células T CD4 +, plasmócitos e macrófagos; (3) vascularização aumentada devido à angiogênese; (4) neutrófilos e agregados e de fibrina em organização sobre a superfície sinovial e no espaço articular; e (5) atividade aumentada dos osteoclastos no tecido ósseo subjacente, levando à penetração sinovial e erosão óssea periarticular. A aparência clássica é a de um ***pannus***, formado pela proliferação de células do revestimento sinovial misturadas a células inflamatórias, tecido de granulação e tecido conjuntivo fibroso; o crescimento excessivo desse tecido é tão exuberante que a membrana sinovial — normalmente delgada e lisa — é transformada em projeções viçosas, edematosas e de aspecto frondoso (ou viloso; Fig. 20-19, A-C). Com o envolvimento articular inflamatório maduro, um edema dos tecidos moles periarticulares normalmente se desenvolve, manifestado classicamente primeiro pelo inchaço fusiforme das articulações interfalângicas proximais. Com a progressão da doença, a cartilagem articular subjacente ao *pannus* é erodida e, com o tempo, virtualmente destruída. O tecido ósseo subarticular também pode ser atacado e erodido. Finalmente, o *pannus* preenche o espaço articular, e subsequentes **fibrose e ossificação** podem causar uma **anquilose** permanente. As características radiográficas mais marcantes são efusões articulares e osteopenia justa-articular com erosões e estreitamento do espaço articular, e perda da cartilagem articular. A destruição de tendões, ligamentos e cápsulas articulares produz as deformidades características, incluindo desvio radial do punho, desvio ulnar dos dedos das mãos e anormalidades de flexão-hiperextensão dos dedos das mãos (deformidade em pescoço de cisne, deformidade em botoeira).

Nódulos subcutâneos reumatoides se desenvolvem em cerca de um quarto dos pacientes, ocorrendo ao longo da superfície extensora do antebraço ou de outras áreas sujeitas à pressão mecânica; raramente, eles podem se formar nos pulmões, baço, coração, aorta e outras vísceras. Os nódulos reumatoides são massas firmes e insensíveis, de formato oval ou arredondado, com cerca de 2 cm de diâmetro. Eles são caracterizados microscopicamente por um foco central de necrose fibrinoide circundado por uma paliçada de macrófagos, a qual por sua vez é delimitada por tecido de granulação e linfócitos (Fig. 20-20).

Pacientes com doença erosiva severa, nódulos reumatoides e altas titulações de **fator reumatoide** estão em risco de desenvolver síndromes vasculíticas: a vasculite necrosante aguda pode envolver pequenas ou grandes artérias. O envolvimento das serosas pode se manifestar com pleurite ou pericardite fibrinosa, ou ambas. O parênquima pulmonar pode estar alterado devido a uma progressiva fibrose intersticial. Alterações oculares, como uveíte e ceratoconjuntivite (similares àquelas vistas na síndrome de Sjögren; Capítulo 4), podem estar proeminentes em alguns casos.

Características Clínicas

Embora a AR seja basicamente uma artrite poliarticular simétrica, pode haver também sintomas constitucionais, como fraqueza, mal-estar e febre baixa. Muitas das manifestações sistêmicas resultam a partir dos mesmos mediadores que causam a inflamação articular (p. ex., IL-1, TNF). A artrite aparece primeiramente de forma insidiosa, com dor e rigidez das articulações,

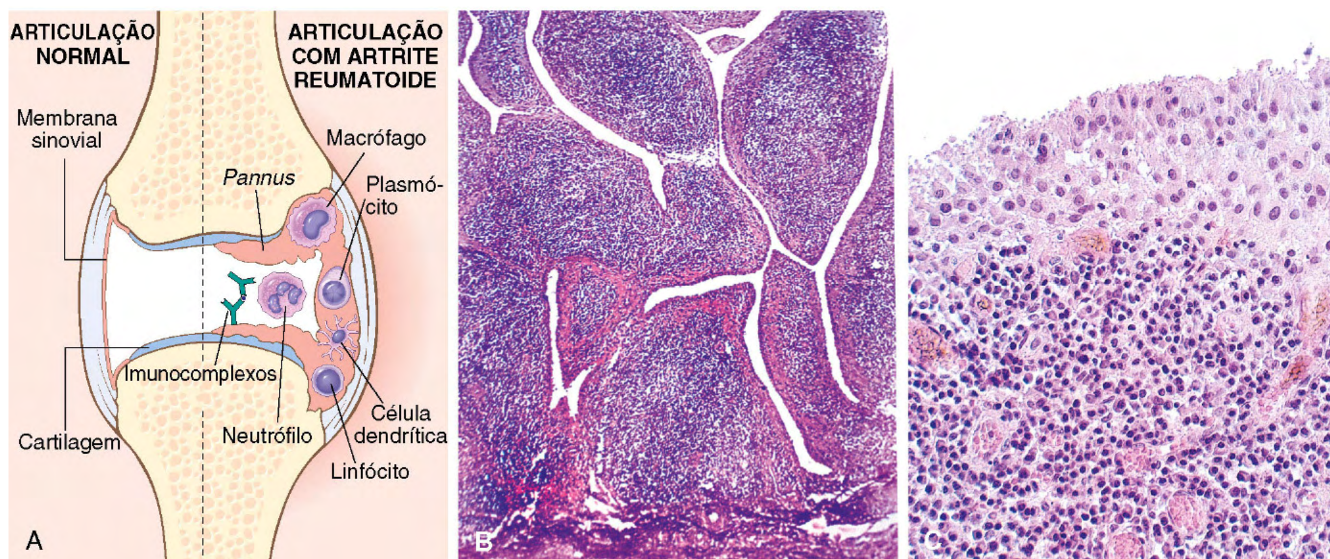


Figura 20-19 Artrite reumatoide. **A,** Lesão articular. **B,** Membrana sinovial (ou sinóvia) demonstrando hiperplasia papilar causada por denso infiltrado inflamatório. **C,** Sinoviócitos hipertrofiados com numerosos linfócitos e plasmócitos subjacentes.

(A, Modificada com permissão de Feldmann M: Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat Ver Immunol 2:364, 2002.)

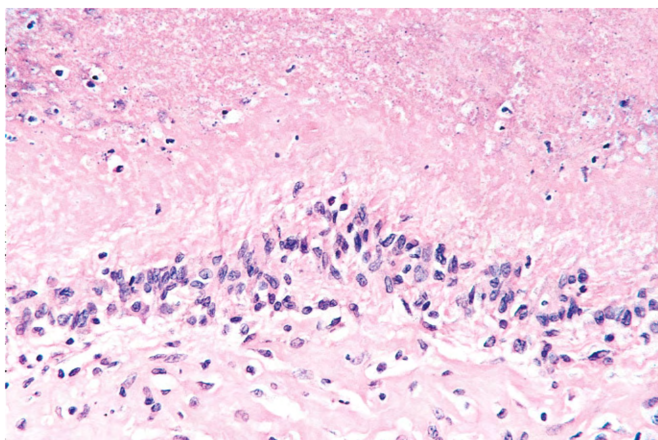


Figura 20-20 Nódulo reumatoide. Área serpiginosa de colágeno necrobiótico, circundado por histiócitos em paliçada.

particularmente pela manhã. Conforme a doença avança, as articulações se tornam aumentadas, o movimento se torna limitado e, com o tempo, pode aparecer completa anquilose. O envolvimento vasculítico dos membros pode dar origem ao fenômeno de Raynaud e a úlceras crônicas das pernas. Tal envolvimento multissistêmico deve ser distinguido de lúpus, escleroderma, polimiosite, dermatomiosite e doença de Lyme, além de outras formas de artrite. Para a realização do correto diagnóstico, são úteis (1) achados radiográficos característicos; (2) líquido sinovial estéril e turvo, com viscosidade decrescente, formação pobre de coágulos de mucina e neutrófilos contendo inclusões; e (3) anti-PCCs e fator reumatoide (80% dos pacientes).

O curso clínico da AR é altamente variável. Em uma minoria de pacientes, a doença pode estabilizar ou até mesmo regredir; na maioria dos pacientes, entretanto, ela segue um curso crônico, de natureza remitente-recorrente. Sob o ponto de vista histórico, a história natural da doença tem sido de destruição progressiva das articulações, levando à incapacidade após 10-15 anos. O prognóstico tem sido drasticamente melhorado através de avanços recentes na terapia, incluindo tratamento agressivo da AR precoce e a introdução de agentes biológicos altamente eficazes que antagonizam o TNF. A AR é uma importante causa de amiloidose reativa (Capítulo 4), a qual se desenvolve em 5-10% desses pacientes, particularmente naqueles com doença severa de longa data.

Artrite Reumatoide Juvenil

A *artrite reumatoide juvenil* (ARJ) não é uma doença simples, mas um grupo de desordens multifatoriais com componentes ambientais e genéticos. Essas desordens são de etiologia desconhecida e classificadas de acordo com sua apresentação em oligoartrite, poliartrite e variantes sistêmicas (doença de Still). Grandes articulações frequentemente são afetadas, e os sintomas e sinais — como edema das articulações, calor, dor e perda de função — começam antes dos 16 anos de idade e persistem por mais de seis semanas. As manifestações inflamatórias extra-articulares, como uveíte, também podem estar presentes. Os fatores de risco comuns incluem suscetibilidade genética (como o HLA particular e variantes do gene PTPN22) e talvez infecção. Como na AR do adulto, a patogenia provavelmente envolve a ativação de células T_H1 e T_H17, as quais por sua vez ativam células B, macrófagos e fibroblastos para produzir anticorpos e uma variedade de citocinas que incluem TNF, IL-1 e IL-6, as quais finalmente resultam em lesão às estruturas articulares.

Espondiloartropatias Soronegativas

Aspectos clínicos, morfológicos e genéticos distinguem essas doenças da artrite reumatoide e de outros tipos de artrite. As espondiloartropatias são caracterizadas pelos seguintes aspectos:

- Alterações patológicas que começam nas inserções dos ligamentos aos ossos, em vez de sê-lo na sinóvia
- Envolvimento das articulações sacroilíacas, com ou sem artrite nas outras articulações periféricas
- Ausência de fator reumatoide (daí a designação *soronegativa*)
- Associação com HLA-B27

Esse grupo de doenças inclui várias entidades clínicas, das quais a espondilite anquilosante é o protótipo. Outras incluem síndrome de Reiter, artrite psoriática, espondilite associada a doenças intestinais inflamatórias e artropatias reativas após infecções (p. ex., com *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Helicobacter* ou *Campylobacter*). A sacroiliite é uma manifestação comum em todas essas doenças; elas são distinguidas uma da outra pelas articulações periféricas particulares envolvidas, como também com base nas manifestações extraesqueléticas associadas (p. ex., uretrite, conjuntivite e uveíte são características da síndrome de Reiter). Embora infecções desencadeantes e mecanismos imunológicos sejam considerados fundamentais para a ocorrência de espondiloartropatias soronegativas, sua patogenia permanece obscura.

Gota

A gota afeta cerca de 1% da população e apresenta predileção pelos homens. É causada por quantidades excessivas de *ácido úrico, o produto final do metabolismo de purinas, dentro dos tecidos e de líquidos corporais*. Cristais de urato monossódico se precipitam a partir de líquidos corporais supersaturados e induzem uma reação inflamatória aguda. A gota é caracterizada por episódios recorrentes de artrite aguda, às vezes acompanhada pela formação de grandes agregados cristalinos, chamados de *tofos*, e pela deformidade articular permanente final. Embora elevado nível de ácido úrico seja um componente essencial da gota, nem todas as pessoas desenvolvem gota, e fatores genéticos e ambientais também contribuem para sua patogenia. Tradicionalmente, a gota é dividida em formas primária e secundária, responsável por cerca de 90% e 10% dos casos, respectivamente (Tabela 20-3). A *gota primária* designa casos nos quais a causa básica é desconhecida ou (menos comumente) nos quais a doença é devida a um defeito metabólico congênito que causa a hiperuricemia. Na *gota secundária*, a causa da hiperuricemia é conhecida, mas a gota não é necessariamente a doença clínica principal ou mesmo dominante.

MORFOLOGIA

As principais manifestações morfológicas da gota são artrite aguda, artrite tofácea crônica, tofos em vários locais e nefropatia gotosa.

A **artrite aguda** é caracterizada por um denso infiltrado neutrofílico que permeia a sinóvia e o líquido sinovial. Longos e delicados **cristais de urato monossódico**, em formato de agulha, frequentemente são encontrados no citoplasma dos neutrófilos, além de pequenos agregados na sinóvia. A sinóvia está edematosa e congesta, e contém células inflamatórias mononucleares espalhadas. Quando o episódio de

Tabela 20-3 Classificação da Gota

Categoria Clínica	Defeito Metabólico
Gota Primária (90% dos Casos)	
Defeitos enzimáticos — desconhecidos (85-90% dos casos)	Produção excessiva de ácido úrico Excreção normal (maioria) Excreção aumentada (minoria) Excreção diminuída de ácido úrico com produção normal
Defeitos enzimáticos conhecidos — p. ex., deficiência parcial de HGPRT (raro)	Produção excessiva de ácido úrico
Gota Secundária (10% dos Casos)	
Associada a reciclagem aumentada de ácidos nucleicos — p. ex., leucemias	Produção excessiva de ácido úrico com excreção urinária aumentada
Doença renal crônica	Excreção reduzida de ácido úrico com produção normal
Erros congênitos do metabolismo	Produção excessiva de ácido úrico com excreção urinária aumentada, p. ex., deficiência completa de HGPRT (síndrome de Lesch-Nyhan)

HGPRT, hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferase.

cristalização diminui e os cristais se ressolubilizam, o ataque sofre remissão.

Artrite tofácea crônica se desenvolve a partir da precipitação repetitiva de cristais de urato durante ataques agudos. Os uratos podem se incrustar profundamente nas superfícies articulares e formar depósitos visíveis na sinóvia (Fig. 20-21, A). A sinóvia se torna hiperplásica, fibrótica e espessada pelas células inflamatórias, formando um *pannus* que destrói a cartilagem subjacente, levando a erosões ósseas justa-articulares. Em casos severos, uma anquilose fibrosa ou óssea se inicia, resultando em perda da função articular.

Os tofos são patognomônicos para a gota. Eles são formados por grandes agregados de cristais de urato circundados por intensa reação inflamatória de linfócitos, macrófagos e células gigantes de corpo estranho, tentando englobar as massas de cristais (Fig. 20-21, B). Os tofos podem aparecer na cartilagem articular das articulações e nos ligamentos periarticulares, tendões e tecidos moles, incluindo lóbulos das orelhas, cartilagens nasais e a pele das pontas dos dedos das mãos. Os tofos superficiais podem levar a grandes ulcerações da pele sobrejacente.

A **nefropatia gotosa** se refere a complicações renais associadas à deposição de uratos, formando de forma variável tofos medulares, precipitações intratubulares ou cristais de ácido úrico livres e cálculos renais. Complicações secundárias, como pielonefrite, podem ocorrer, especialmente quando há obstrução urinária.



Figura 20-21 Gota. **A,** Grande dedo do pé (hálux) amputado com tofos brancos envolvendo a articulação e os tecidos moles. **B,** Fotomicrografia de um tofo gotoso. Agregado de cristais de urato dissolvidos está circundado por fibroblastos reativos, células inflamatórias mononucleares e células gigantes.

PATOGENIA

Os níveis elevados de ácido úrico podem resultar de produção excessiva ou excreção reduzida de ácido úrico, ou ambas (Tabela 20-3). A maioria dos casos de gota é caracterizada por produção excessiva primária de ácido úrico. Menos comumente, o ácido úrico é produzido em taxas normais, e a hiperuricemia ocorre devido à excreção renal diminuída de uratos. Para uma compreensão dessas influências, uma breve revisão da síntese e excreção normais de ácido úrico é necessária.

- **Síntese de ácido úrico.** O ácido úrico é o produto final do catabolismo de purinas; consequentemente, a síntese de uratos aumentada tipicamente reflete alguma anormalidade na produção de nucleotídeos à base de purinas. A síntese de nucleotídeos com bases purínicas envolve duas vias diferentes, porém interligadas: as vias de novo e de salvamento.
- A **via de novo** está envolvida na síntese de nucleotídeos com bases purínicas a partir de precursores não purínicos.
- A **via de salvamento** está envolvida na síntese de nucleotídeos com bases purínicas a partir de bases purínicas livres, derivadas da ingesta dietária e através do catabolismo de ácidos nucleicos e de nucleotídeos com bases purínicas.
- **Excreção de ácido úrico.** O ácido úrico circulante é livremente filtrado pelo glomérulo e virtualmente reabsorvido por completo nos túbulos proximais do rim. Pequena fração do ácido úrico reabsorvido é subsequentemente secretada pelo néfron distal e excretada na urina.

Embora a causa da biossíntese excessiva de ácido úrico na **gota primária** seja desconhecida na maioria dos casos, raros pacientes apresentam defeitos enzimáticos identificáveis. Por exemplo, a ausência completa de HGPRT, uma enzima

essencial na via de salvamento, dá origem à **síndrome de Lesch-Nyhan**. Na **gota secundária**, a hiperuricemia pode ser causada pela produção aumentada de uratos (p. ex., lise celular rápida durante quimioterapia para linfoma ou leucemia) ou por excreção diminuída (insuficiência renal crônica), ou ambas. A excreção renal reduzida também pode ser causada por drogas, como diuréticos tiazídicos, presumivelmente devido aos efeitos do transporte tubular de ácido úrico.

Qualquer que seja a causa, os níveis aumentados de ácido úrico no sangue e em outros líquidos corporais (p. ex., no líquido sinovial) levam à precipitação de cristais de urato monossódico. Isso, por sua vez, deflagra uma cadeia de eventos que culmina na injúria articular (Fig. 20-22). Os cristais de urato são considerados ativadores diretos do sistema complemento, levando à produção de mediadores quimiotáticos e pró-inflamatórios. Os cristais são fagocitados por macrófagos e reconhecidos pelo sensor intracelular denominado inflamassoma (Capítulo 2), o qual é ativado e estimula a produção da citocina IL-1. A IL-1 é um mediador da inflamação e causa acúmulo local de neutrófilos e macrófagos nas articulações e membranas sinoviais. Essas células se tornam ativadas, levando à liberação de uma variedade de mediadores adicionais, incluindo quimiocinas, outras citocinas, radicais livres tóxicos e leucotrienos — particularmente o leucotrieno B_4. Os neutrófilos ativados também liberam enzimas lisossômicas destrutivas. As citocinas também podem ativar diretamente as células sinoviais e as células cartilaginosas a liberar proteases (p. ex., colagenase) que exacerbam a injúria tecidual. A resultante artrite aguda diminui de intensidade em dias a semanas, mesmo se não tratada. Ataques repetidos, entretanto, podem levar a uma lesão permanente vista na artrite tofácea crônica.

Características Clínicas

A gota é mais comum em homens do que em mulheres; normalmente, ela não causa sintomas antes dos 30 anos de idade. Os fatores de risco para a doença incluem obesidade, ingesta excessiva de álcool, consumo de alimentos ricos em purinas, diabetes, síndrome metabólica e insuficiência renal. Polimorfismos em genes envolvidos no transporte e homeostase do urato, como *URAT1* e *GLUT9*, também estão associados à hiperuricemia e à gota.

Quatro estágios são classicamente reconhecidos: (1) hiperuricemia assintomática, (2) artrite gotosa aguda, (3) gota "intercrítica" e (4) gota tofácea crônica. A *hiperuricemia assintomática* aparece ao redor da puberdade em homens e após a menopausa em mulheres. Após um longo intervalo de anos, a *artrite aguda* aparece na forma de início súbito, dor articular excruciante associada a eritema localizado e calor; sintomas constitucionais são incomuns, exceto, possivelmente, febre moderada. A vasta maioria dos primeiros ataques é monoarticular; 50% ocorrem na primeira articulação metatarsofalângica (do dedão do pé) e

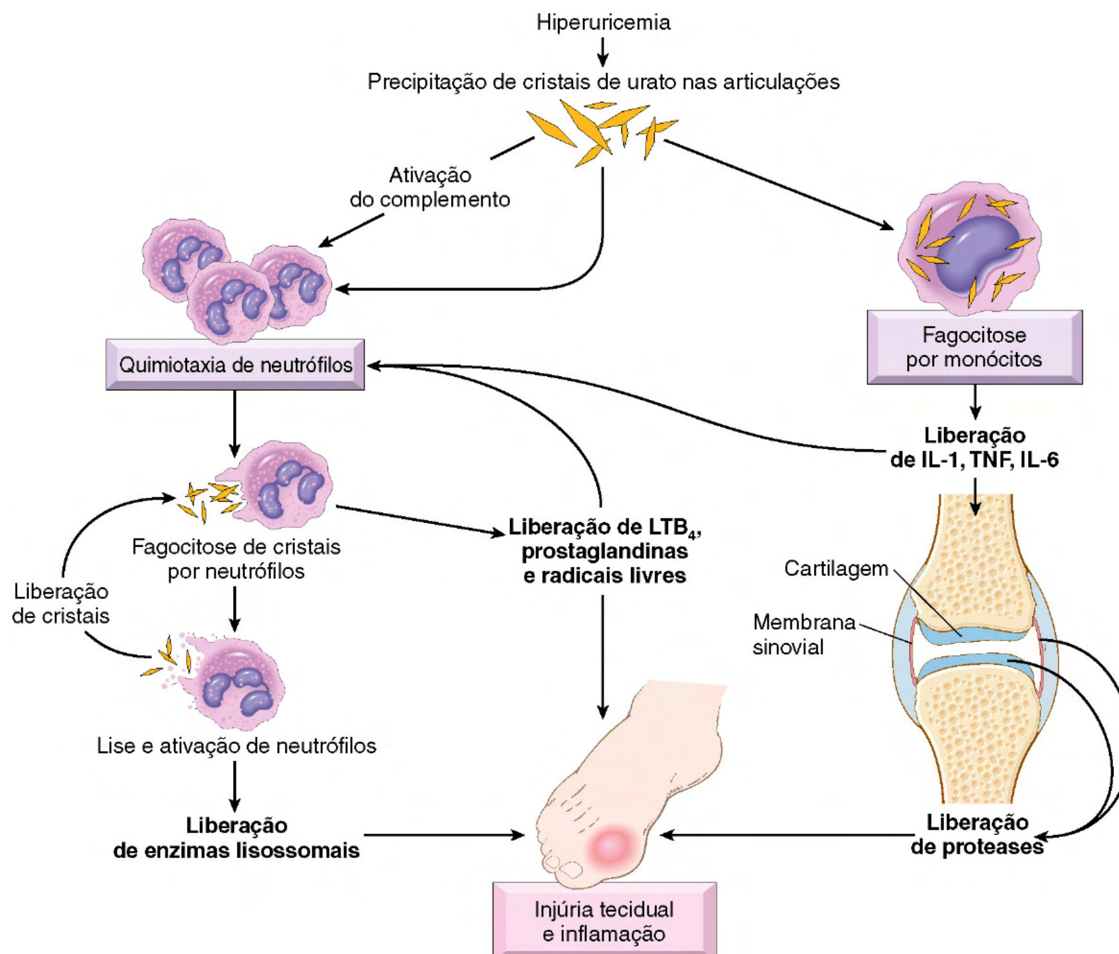


Figura 20-22 Patogenia da artrite gotosa aguda. IL, interleucina; LTB_4, leucotrieno B_4; TNF, fator de necrose tumoral.

90% no dorso do pé, tornozelo, calcanhar ou punho. Caso não seja tratada, a artrite gotosa aguda pode durar horas a semanas, mas gradualmente se resolve completamente, e o paciente entra em um *período intercrítico assintomático*. Embora algumas pessoas de sorte nunca tenham tido outro ataque, a maioria experimenta um segundo episódio dentro de meses a alguns anos. Na ausência de terapia apropriada, os ataques recorrem a intervalos mais curtos e frequentemente se tornam poliarticulares. Finalmente, após uma década ou mais, os sintomas falham em se resolver completamente após cada ataque, e a doença progride para *gota tofácea crônica*. Nesse estágio, as radiografias mostram uma característica erosão óssea justa-articular causada pelos depósitos de cristais e pela perda do espaço articular. A progressão leva a uma severa doença incapacitante.

As manifestações renais da gota podem aparecer como cólicas renais associadas à passagem de cascalho e cálculos, e podem evoluir para nefropatia gotosa crônica. Cerca de 20% das pessoas com gota crônica morrem de insuficiência renal.

Numerosas drogas estão disponíveis para eliminar ou prevenir os ataques agudos de artrite e mobilizar depósitos tofáceos. Seu uso é importante porque muitos aspectos da gota estão relacionados à duração e severidade da hiperuricemia. Geralmente, a gota não encurta o tempo de vida sob o ponto de vista material, mas certamente pode prejudicar a qualidade de vida.

Pseudogota

A *pseudogota* também é conhecida como *condrocalcinose* ou, mais formalmente, doença da deposição dos cristais de pirofosfato de cálcio. Os depósitos de cristais aparecem primeiramente em estruturas compostas de cartilagem, como meniscos, discos intervertebrais e superfícies articulares. Quando os depósitos aumentam suficientemente, eles podem se romper, induzindo uma reação inflamatória. A pseudogota tipicamente ocorre primeiramente em pessoas de 50 anos de idade ou mais idosas, tornando-se mais comum com o avançar da idade e, finalmente, atingindo prevalência de 30-60% nos indivíduos de 85 anos de idade ou mais. Não há predileção por sexo ou raça.

Embora as vias que levam à formação de cristais não sejam compreendidas, elas provavelmente envolvem a produção excessiva ou a degradação diminuída do pirofosfato, resultando em seu acúmulo e cristalização final com o cálcio na matriz que circunda os condrócitos. Mutações em um transportador transmembranar de pirofosfato estão associadas a uma rara forma familiar da doença, na qual os cristais se desenvolvem relativamente cedo na vida e ocorre severa osteoartrite.

Grande parte da subsequente patologia articular na pseudogota envolve o recrutamento e a ativação de células inflamatórias e é similar à da gota (veja anteriormente). A duração dos sinais clínicos pode ser de vários dias a semanas, e o envolvimento articular pode ser monoarticular ou poliarticular; os joelhos, seguidos pelos punhos, cotovelos, ombros e tornozelos, são mais comumente afetados. Finalmente, aproximadamente 50% dos pacientes experimentam significativa lesão articular. A terapia é de suporte; nenhum tratamento conhecido previne ou retarda a formação dos cristais.

Artrite Infecciosa

Microrganismos de qualquer tipo podem se alojar nas articulações durante uma disseminação hematogênica. As estruturas articulares também podem se tornar infectadas através de inoculação direta ou por disseminação direta a partir de uma osteomielite ou um abscesso de tecido mole. A artrite infecciosa é grave, uma vez que pode causar rápida destruição da articulação e deformidades permanentes.

Artrite Purulenta

As bactérias podem colonizar as articulações durante episódios de bacteriemia; a infecção das articulações com tais microrganismos quase resulta de maneira uniforme em artrite supurativa ou purulenta. Embora virtualmente qualquer bactéria possa ser a causadora, o *Haemophilus influenzae* predomina em crianças com menos de dois anos de idade, o *S. aureus* é o principal agente causador em crianças com mais idade e adultos, e o gonococo é prevalente em adolescentes mais velhos e adultos jovens. Pacientes com anemia falciforme estão propensos à infecção por *Salmonella* em qualquer idade. Ambos os sexos são afetados igualmente, exceto para a artrite por gonococos, a qual ocorre principalmente em mulheres sexualmente ativas. Nesse grupo, aquelas com deficiência de certas proteínas do complemento (C5, C6 e C7) são particularmente suscetíveis a infecções gonocócicas disseminadas e à artrite.

A apresentação clássica é com início súbito de dor, vermelhidão e inchaço da(s) articulação(ões) afetada(s), com a limitação do movimento. Febre, leucocitose e taxa de sedimentação de eritrócitos elevada são comuns. Em infecções gonocócicas, o curso tende a ser mais subagudo. Em 90% dos casos de artrite supurativa não gonocócica, a infecção envolve apenas uma única articulação — usualmente o joelho, seguido em ordem pelo quadril, ombro, cotovelo, punho e articulações esternoclaviculares. A aspiração da articulação tipicamente produz um líquido purulento no qual o agente causador pode ser identificado.

Artrite de Lyme

A doença de Lyme é causada pela infecção com o espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmitida por carrapatos de cervos do complexo *Ixodes ricinus*; ela recebeu esse nome devido à cidade de Connecticut, onde a doença foi reconhecida pela primeira vez na década de 1970. Com mais de 20.000 casos relatados anualmente, é a principal doença transmitida por artrópodos nos Estados Unidos. Como em outra doença principal transmitida por espiroqueta, a sífilis, a doença de Lyme envolve múltiplos sistemas de órgãos e, em sua forma clássica, progride através de três estágios sucessivos. No *estágio 1*, as espiroquetas do gênero *Borrelia* se multiplicam no local da picada do carrapato e causam uma área expandida de vermelhidão, frequentemente com centro endurecido ou pálido. Essa lesão de pele, chamada de *eritema crônico migrante*, pode ser acompanhada por febre e linfadenopatia, mas usualmente desaparece no período de poucas semanas. No *estágio 2*, o *estágio de disseminação inicial*, os espiroquetas se espalham por via hematogênica e causam lesões cutâneas anulares secundárias, linfadenopatia, dor muscular e articular migratória, arritmias cardíacas e meningite, frequentemente com envolvimento de nervos cranianos. Anticorpos (usualmente IgM e IgG) contra antígenos de *Borrelia*, úteis sob o ponto de vista diagnóstico, aparecem no soro nesste estágio da doença. Alguns espiroquetas, entretanto, escapam das respostas por anticorpos e células T do hospedeiro através do próprio sequestro no sistema nervoso central ou no interior de células endoteliais. No *estágio 3*, o *estágio de disseminação tardio*, o qual ocorre 2-3 anos após a picada inicial, os organismos *Borrelia* da doença de Lyme causam artrite crônica, às vezes com lesão severa a grandes articulações, e encefalite que varia em severidade de leve a debilitante.

A *artrite de Lyme* se desenvolve em aproximadamente 60-80% dos pacientes não tratados e é a característica dominante da

doença tardia. A artrite pode ser causada por respostas imunológicas contra antígenos de *Borrelia* que fazem reação cruzada com proteínas nas articulações, mas os mecanismos exatos ainda não são compreendidos. A doença tende a ser migratória, com remissões e recaídas. Ela envolve principalmente grandes articulações, especialmente joelhos, ombros, cotovelos e tornozelos, em ordem descendente de frequência. O exame histológico revela sinovite papilar crônica com hiperplasia de sinoviócitos, deposição de fibrina, infiltrados de células mononucleares e espessamento em casca de cebola das paredes arteriais; em casos severos, a morfologia se assemelha intimamente à da artrite reumatoide. Apenas 25% dos casos submetidos a colorações pela prata revelam dispersão dos organismos, e o diagnóstico formal da doença de Lyme pode depender do quadro clínico, incluindo história e/ou estudos sorológicos apropriados. A artrite crônica com a formação de *pannus* e deformidades permanentes se desenvolve em aproximadamente um em cada 10 pacientes.

RESUMO

Artrite

- A *osteoartrite* (*doença articular degenerativa*) é, de longe, a doença articular mais comum; ela é essencialmente uma doença degenerativa da cartilagem articular, na qual a degradação da matriz cartilaginosa excede a síntese. A inflamação é secundária. A grande maioria dos casos ocorre sem causa precipitadora aparente, exceto o avançar da idade. A produção local de citocinas pró-inflamatórias e de outros mediadores (IL-1, TNF, óxido nítrico) pode contribuir para a progressão da degeneração articular.
- A *artrite reumatoide* (*AR*) é uma doença inflamatória autoimune crônica que afeta principalmente as articulações, especialmente as articulações pequenas, mas pode afetar múltiplos tecidos. A AR é causada por uma resposta autoimune contra autoantígenos, como proteínas citrulinadas, a qual leva a reações por células T na articulação, com produção de citocinas que ativam fagócitos que lesam tecidos e estimulam a proliferação de células sinoviais (sinovite). A citocina TNF desempenha papel central, e antagonistas contra o TNF são de grande benefício clínico. Anticorpos também podem contribuir para a doença.
- *Gota* e *pseudogota.* Os níveis circulantes aumentados de ácido úrico (*gota*) ou de pirofosfato de cálcio (*pseudogota*) podem levar à deposição de cristais no espaço articular. Os resultantes recrutamento e ativação de células inflamatórias levam à degradação da cartilagem, fibrose e artrite.
- Tanto a infecção direta de um espaço articular (*artrite purulenta*) como respostas imunológicas a infecções sistêmicas por reações cruzadas (p. ex., em alguns casos da *artrite de Lyme*) podem levar à inflamação e à injúria das articulações.

TUMORES E LESÕES SEMELHANTES A TUMORES DE ARTICULAÇÕES

As neoplasias primárias das articulações são incomuns e usualmente benignas; em geral, elas refletem sobre os tipos celulares e teciduais (membrana sinovial, vasos, tecido fibroso e cartilagem) nativos às articulações. Os tumores benignos são muito mais frequentes do que seus equivalentes malignos. As raras neoplasias malignas dessas estruturas são discutidas a seguir com os tumores de tecidos moles. Em comparação, *lesões reativas semelhantes a tumores, como gânglios e cistos sinoviais*, são muito mais comuns que as neoplasias; tipicamente resultam de trauma ou de processos degenerativos. Aqui discutimos as lesões semelhantes a tumores e neoplasias das articulações e de tecidos moles associados que são mais comuns ou mais significativas sob o ponto de vista clínico.

Gânglios e Cistos Sinoviais

Um *gânglio* é um pequeno cisto (menor que 1,5 cm de diâmetro), localizado próximo a uma cápsula articular ou a uma bainha tendínea; o punho é um local especialmente comum. As lesões se manifestam como nódulos firmes a flutuantes, do tamanho de uma ervilha, que são translucentes a claros. Sob o ponto de vista microscópico, eles consistem em espaços preenchidos com líquido que não apresentam um verdadeiro revestimento celular, aparentemente devido a se originarem a partir de uma degeneração cística do tecido conjuntivo. A coalescência de cistos adjacentes pode produzir lesões multiloculares. O conteúdo dos cistos se assemelha ao líquido sinovial, embora frequentemente não haja comunicação com o espaço articular. Os gânglios tipicamente são completamente assintomáticos. Classicamente, podem ser tratados pela "terapia da Bíblia": golpear a área afetada com um grande volume normalmente é suficiente para romper o cisto, mas o reacúmulo pode ocorrer. Apesar do nome, eles não têm relação com gânglios do sistema nervoso.

A herniação da sinóvia através da cápsula articular ou o aumento maciço de uma bursa pode produzir um *cisto sinovial*. Um bom exemplo é o *cisto de Baker* que ocorre na fossa poplítea.

Tumor Tenossinovial de Células Gigantes

Tumor tenossinovial de células gigantes (TTCG) é o nome genérico para várias neoplasias benignas da membrana sinovial intimamente relacionadas. Embora essas lesões tenham sido consideradas previamente como proliferações reativas (daí a antiga designação *sinovite*), estão consistentemente associadas a uma translocação adquirida (1;2) que funde o promotor do gene do colágeno 6A3 à sequência codificante do fator de crescimento M-CSF. Exemplos clássicos são o tumor tenossinovial difuso de células gigantes, antigamente conhecido como *sinovite vilonodular pigmentada* (SVNP), que envolve a sinóvia articular, e o tumor tenossinovial localizado de células gigantes, também conhecido como *tumor de células gigantes da bainha tendínea*. Ambos os tipos surgem tipicamente em pessoas com seus 20-40 anos de idade, sem predileção por sexo.

MORFOLOGIA

Em nível macroscópico, os TTCGs são de tonalidade vermelho-castanha a alaranjado-amarelada. Na variante difusa, a membrana sinovial da articulação se torna uma massa contorcida de pregas avermelhadas a castanhas, projeções digitiformes e nódulos (Fig. 20-23, A). Em contraste, o tipo localizado é bem circunscrito e contido. As células tumorais em ambas as lesões se assemelham aos sinoviócitos, e numerosos macrófagos carregados com hemossiderina, células gigantes semelhantes a osteoclastos e colágeno hialinizado no estroma também estão presentes (Fig. 20-23, B). As células tumorais se espalham ao longo da superfície e se infiltram no compartimento subsinovial. No TTCG localizado, as células crescem em um agregado nodular sólido. Outros achados típicos incluem depósitos de hemossiderina, macrófagos espumosos, células gigantes multinucleadas e zonas de formação de cicatrizes.

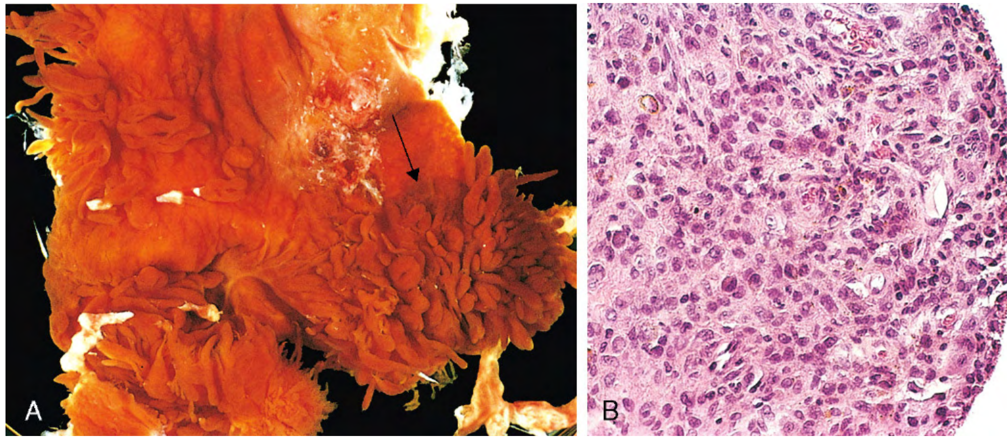


Figura 20-23 Tumor tenossinovial de células gigantes, tipo difuso. **A,** Sinóvia removida com franjas e nódulos, típicos da variante difusa (*seta*). **B,** Camadas de células em proliferação no tumor tenossinovial de células gigantes promovendo o abaulamento do revestimento sinovial.

Características Clínicas

O TTCG difuso usualmente simula uma artrite monoarticular; ele afeta o joelho em 80% dos casos, seguido pelo quadril e pelo tornozelo. Os pacientes tipicamente se queixam de dor, limitação do movimento e inchaço recorrente. A progressão do tumor limita o alcance de movimento da articulação. Lesões agressivas erodem em direção aos ossos e tecidos moles adjacentes, causando confusão com outros tumores. Em contraste, o TTCG localizado se apresenta como massa solitária indolor, de crescimento lento, envolvendo frequentemente as bainhas tendíneas do punho e dos dedos das mãos; ele é o mais comum dos tumores de tecidos moles da mão. A erosão cortical do tecido ósseo adjacente ocorre em aproximadamente 15% dos casos. Ambas as lesões são passíveis de ressecção cirúrgica, mas também são propensas a recorrência local. O reconhecimento da associação do TTCG e do rearranjo e superexpressão do gene do M-CSF tem inspirado tentativas de antagonistas do M-CSF ou de seu receptor cognato (M-CSFR, uma tirosina-quinase); algumas respostas excelentes foram relatadas.

TECIDOS MOLES

Por convenção, a expressão *tecido mole* descreve qualquer tecido não epitelial diferente do tecido ósseo, cartilagem, sistema nervoso central, tecidos hematopoiéticos e tecidos linfoides. O foco desta seção é sobre tumores de tecidos moles, os quais são classificados de acordo com o tipo de tecido a que eles remetem, incluindo tecido adiposo, tecido conjuntivo fibroso e tecido neurovascular (Tabela 20-4). Em algumas neoplasias de tecidos moles, entretanto, nenhum equivalente normal correspondente é conhecido. Embora os tumores de tecidos moles sejam classificados com base em linhas de diferenciação reconhecíveis, evidências atuais indicam que esses tumores surgem a partir de células-tronco mesenquimais pluripotenciais e não são o resultado da transformação maligna de células maduras de natureza mesenquimal. Com a exceção de neoplasias do tecido muscular estriado esquelético (veja adiante), tumores benignos de tecidos moles excedem em número os seus equivalentes malignos em pelo menos 100 vezes. Nos Estados Unidos, aproximadamente 12.000 sarcomas de tecidos moles são diagnosticados anualmente, representando menos de 1% de todas as doenças malignas invasivas. Entretanto, eles causam 2% de todas as mortes por câncer, refletindo sua natureza letal.

A maioria dos tumores de tecidos moles surge sem causas antecedentes; raramente, exposição a radiações, injúria por queimaduras ou exposição a toxinas estão implicadas. O sarcoma de Kaposi (Capítulo 9) está associado ao herpesvírus humano 8, mas os vírus provavelmente não são importantes na patogenia da maioria dos sarcomas em seres humanos. Uma pequena minoria de tumores de tecidos moles está associada a síndromes genéticas, mais notavelmente a neurofibromatose do tipo 1 (neurofibroma, schwannoma maligno), a síndrome de Gardner (fibromatose), a síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma de tecido mole) e a síndrome de Osler-Weber-Rendu (telangiectasia). Anormalidades cromossômicas específicas e desarranjos genéticos nessas síndromes fornecem importantes pistas para a gênese das neoplasias. Como seus parentes mesenquimais, as neoplasias hematopoiéticas, muitos tumores de tecidos moles estão associados a rearranjos cromossômicos altamente característicos, mais comumente translocações que proporcionam considerações sobre a patogenia e são úteis sob o ponto de vista diagnóstico. De fato, alguns tumores, como o sarcoma sinovial, estão virtualmente definidos pelas suas translocações associadas.

Os tumores de tecidos moles podem surgir em qualquer local, e mais aproximadamente 40% dos sarcomas ocorrem nos membros inferiores, especialmente na coxa. Enquanto a incidência geral de sarcomas aumenta com a idade, 15% surgem em crianças. Certos sarcomas tendem a aparecer em certas faixas etárias — por exemplo, o rabdomiossarcoma na infância, o sarcoma sinovial na vida adulta inicial e o lipossarcoma e sarcomas fibroblásticos pleomórficos ou indiferenciados na vida adulta tardia. Os sarcomas de tecidos moles usualmente são tratados com ampla excisão cirúrgica (frequentemente poupando o membro), com irradiação e terapia sistêmica reservada para grandes tumores de alto grau.

Vários aspectos dos sarcomas de tecidos moles influenciam o prognóstico:

- *Classificação diagnóstica.* É baseada não somente na histologia, mas também na imuno-histoquímica, microscopia eletrônica, citogenética e genética molecular, as quais são indispensáveis na atribuição do correto diagnóstico em alguns casos.

Tabela 20-4 Tumores de Tecidos Moles

Tumores do Tecido Adiposo
Lipomas
Lipossarcoma
Tumores e Lesões Semelhantes a Tumores do Tecido Fibroso
Fasciite nodular
Fibromatoses Fibromatoses superficiais Fibromatoses profundas
Fibrossarcoma
Tumores Fibro-histiocíticos
Histiocitoma fibroso
Dermatofibrossarcoma protuberante
Sarcoma fibroblástico pleomórfico/sarcoma indiferenciado pleomórfico (histiocitoma fibroso maligno)
Tumores do Tecido Muscular Estriado Esquelético
Rabdomioma
Rabdomiossarcoma
Tumores do Tecido Muscular Liso
Leiomioma
Tumores do tecido muscular liso de potencial maligno incerto
Leiomiossarcoma
Tumores Vasculares
Hemangioma
Linfangioma
Hemangioendotelioma
Angiossarcoma
Tumores de Nervos Periféricos
Neurofibroma
Schwannoma
Tumor de células granulares
Tumores malignos de bainhas de nervos periféricos
Tumores de Histogênese Incerta
Sarcoma sinovial
Sarcoma alveolar de partes moles
Sarcoma epitelioide

- *Gradação.* A gradação, usualmente em uma escala de I a III, é baseada no grau de diferenciação, no número médio de mitoses por campo em grande aumento, na celularidade, no pleomorfismo e em uma estimativa da extensão da necrose (presumivelmente um reflexo da taxa de proliferação). As contagens de mitoses e a necrose são os indicadores mais importantes.
- *Estadiamento.* Com tumores maiores que 20 cm, metástases se desenvolvem em 80% dos casos; em contraste, para tumores de 5 cm ou menores, as metástases ocorrem em apenas 30% dos casos.
- *Localização.* Em geral, os tumores que surgem em localizações superficiais (p. ex., na pele) têm prognóstico melhor do que lesões de localização mais profunda; de modo geral, o índice de sobrevivência de 10 anos para sarcomas é de aproximadamente 40%.

A seguir, apresenta-se uma visão geral dos tumores individuais e lesões semelhantes a tumores; apenas as formas mais comuns são abordadas aqui. Outras são abordadas em diversos locais no livro.

TUMORES DO TECIDO ADIPOSO

Lipoma

Os *lipomas* são tumores benignos do tecido adiposo e os mais comuns tumores de tecidos moles em adultos. A maioria dos lipomas é de lesões solitárias; lipomas múltiplos usualmente sugerem a presença de raras síndromes hereditárias. Os lipomas podem ser subclassificados com base em suas características histológicas e/ou em rearranjos cromossômicos característicos. A maioria dos lipomas é representada por massas móveis indolores (embora angiolipomas possam se manifestar com dor local) e de crescimento lento; a excisão completa usualmente é curativa.

Os *lipomas convencionais* (o subtipo mais comum) são massas macias, amareladas e bem encapsuladas, formadas por adipócitos maduros; eles variam consideravelmente em tamanho. Ao exame histológico, consistem em células adiposas uniloculares maduras sem pleomorfismo.

Lipossarcoma

Os *lipossarcomas* são neoplasias malignas com diferenciação dos adipócitos. Eles ocorrem mais comumente na quinta e sexta décadas de vida. A maioria dos lipossarcomas surge nos tecidos moles profundos ou no retroperitônio. O prognóstico dos lipossarcomas é grandemente influenciado pelo subtipo histológico; tumores bem diferenciados crescem lentamente e estão associados a uma perspectiva mais favorável do que as agressivas variantes mixoide/de células redondas e pleomórfica, as quais tendem a recidivar após excisão e originar metástases para os pulmões. A amplificação de uma região de 12q é comum em lipossarcomas bem diferenciados; essa região contém o gene *MDM2*, cujo produto se liga e degrada a proteína p53. Uma translocação cromossômica t(12;16) está associada a lipossarcomas mixoides/de células redondas; esse rearranjo cria um gene de fusão que codifica um fator de transcrição anormal que pode interferir na diferenciação dos adipócitos.

MORFOLOGIA

Os lipossarcomas usualmente se manifestam como lesões relativamente bem circunscritas. Vários subtipos histológicos diferentes são reconhecidos, incluindo a variante de baixo grau, o **lipossarcoma bem diferenciado**, e o **lipossarcoma mixoide/de células redondas**, caracterizados por abundante matriz extracelular mucoide. Algumas lesões bem diferenciadas podem ser difíceis de distinguir de lipomas, enquanto tumores mal diferenciados podem se assemelhar a várias outras doenças malignas de alto grau. Na maioria dos casos, células indicativas de diferenciação adiposa, conhecidas como **lipoblastos**, **estão presentes**; elas apresentam vacúolos lipídicos no citoplasma que promovem um recorte no aspecto do núcleo (Fig. 20-24), e a aparência recapitula aquela das células adiposas fetais.

TUMORES FIBROSOS E LESÕES SEMELHANTES A TUMORES

As proliferações de tecido fibroso são um grupo heterogêneo de lesões. Em uma extremidade do espectro, a *fasciite nodular* não é um tumor verdadeiro, mas uma proliferação reativa autolimitante. Na outra extremidade, os *fibrossarcomas* são neoplasias altamente

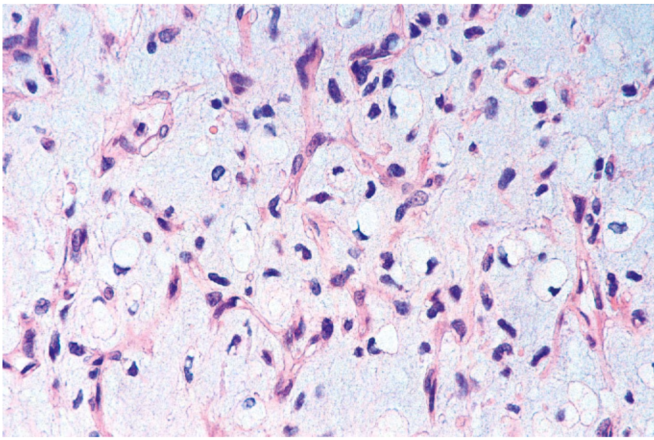


Figura 20-24 Lipossarcoma mixoide. Células adiposas com aparência de células adultas e células primitivas em maior quantidade, com vacúolos lipídicos (*lipoblastos*) estão espalhadas em abundante matriz mixoide e rica rede capilar arborizada.

malignas que tendem a recidivar localmente e podem originar metástases. As *fibromatoses* caem em algum lugar no meio; elas são lesões benignas que se infiltram localmente e frequentemente podem resistir a tentativas de excisão cirúrgica. A distinção entre as várias lesões requer habilidade considerável e experiência diagnóstica.

Proliferações Reativas

Fasciite Nodular

A fasciite nodular é uma proliferação fibroblástica autolimitante (Fig. 20-25) que tipicamente ocorre em adultos na face volar do antebraço, no tórax ou no dorso. Os pacientes caracteristicamente se apresentam com história de várias semanas de uma massa solitária, de crescimento rápido e ocasionalmente dolorosa. Um trauma precedente é observado em 10-15% dos casos. A fasciite nodular raramente reaparece após a excisão.

Miosite Ossificante

A miosite ossificante é distinguida de outras proliferações fibroblásticas pela presença de *tecido ósseo metaplásico*. Usualmente se desenvolve nos músculos proximais dos membros em adolescentes atléticos e adultos jovens após um trauma. A área afetada inicialmente é edemaciada e dolorosa, e subsequentemente evolui para massa indolor, endurecida e bem demarcada. É fundamental distinguir essa lesão de um osteossarcoma extraesquelético. Uma excisão simples geralmente é curativa.

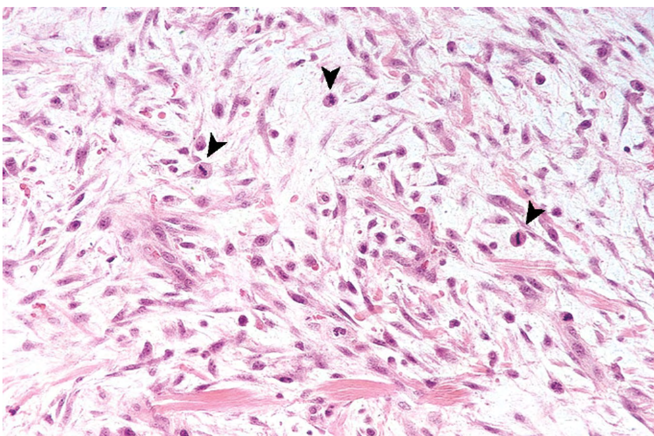


Figura 20-25 Fasciite nodular. Lesão altamente celularizada composta de células fusiformes roliças e aleatoriamente orientadas, circundadas por estroma mixoide. Observe a proeminente atividade mitótica (*cabeças de seta*).

Fibromatoses

As fibromatoses são um grupo de proliferações fibroblásticas distinguidas por sua tendência para crescer de maneira infiltrativa e, em alguns casos, de recidivar após remoção cirúrgica. Embora algumas lesões sejam *localmente agressivas*, *elas não originam metástases*. As fibromatoses são divididas em dois grupos clinicopatológicos principais: superficiais e profundas.

- As *fibromatoses superficiais* se originam na fáscia superficial e incluem algumas entidades, como a fibromatose palmar (*contratura de Dupuytren*) e a fibromatose do pênis (*doença de Peyronie*). As lesões superficiais são geneticamente distintas de suas primas de localização profunda e geralmente são mais inócuas (podem estar associadas às trissomias do 3 e do 8); elas também merecem atenção clínica desde o início, uma vez que causam deformidades da estrutura envolvida.
- As *fibromatoses profundas* incluem os chamados *tumores desmoides* que se originam na parede abdominal e nos músculos do tronco e dos membros, e no interior do abdome (mesentério e paredes pélvicas). Elas podem ser lesões isoladas, ou múltiplas, como um componente da *síndrome de Gardner*, uma doença autossômica dominante que inclui pólipos adenomatosos do intestino grosso (colo) e osteomas. Mutações nos genes *APC* ou da β-catenina estão presentes na maioria desses tumores. As fibromatoses profundas tendem a crescer de maneira localmente agressiva e frequentemente recidivam após excisão.

MORFOLOGIA

As fibromatoses são massas infiltrativas mal demarcadas, de tonalidade cinza-esbranquiçada, de consistência firme a flexível, medindo 1-15 cm em sua maior dimensão. Ao exame histológico, são compostas de células fusiformes abauladas, organizadas em amplos fascículos que penetram no tecido adjacente; as mitoses ocorrem em pequena quantidade. Estudos imuno-histoquímicos e ultraestruturais mostram que as células tumorais são fibroblastos e **miofibroblastos**. Algumas lesões podem ser bastante celularizadas, particularmente no início de sua evolução, enquanto outras contêm abundante quantidade de um denso colágeno.

Além de ser desfigurante ou incapacitante, as fibromatoses ocasionalmente são dolorosas. Embora curáveis através de adequada excisão, elas frequentemente recidivam quando incompletamente removidas devido à sua natureza infiltrativa. Para aqueles tumores que não podem ser removidos, as opções terapêuticas incluem espera vigilante, terapia de radiação e quimioterapia.

Fibrossarcoma

Os fibrossarcomas são neoplasias malignas compostas de fibroblastos. A maioria ocorre em adultos, tipicamente nos tecidos profundos da coxa, joelho e área retroperitoneal. Eles tendem a crescer lentamente, e normalmente têm estado presentes por vários anos no momento do diagnóstico. Como com outros sarcomas,

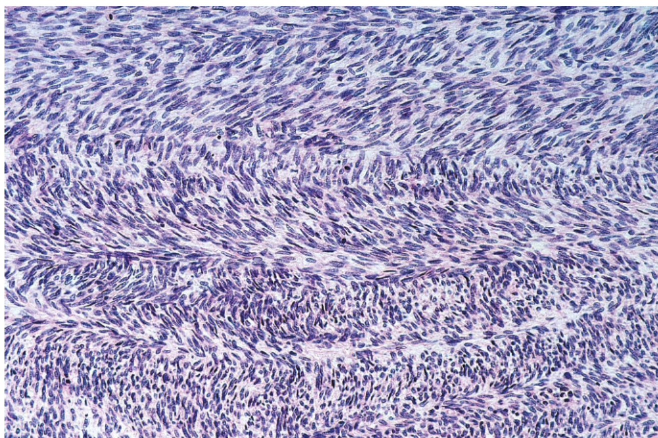


Figura 20-26 Fibrossarcoma. As células fusiformes malignas aqui estão organizadas em um padrão de espinha de peixe.

os fibrossarcomas frequentemente recidivam localmente após excisão (em mais de 50% dos casos) e podem originar metástases por via hematógena (em mais de 25% dos casos), usualmente para os pulmões.

MORFOLOGIA

Os fibrossarcomas são massas infiltrativas macias e não encapsuladas que frequentemente contêm áreas de hemorragia e necrose. Lesões mais bem diferenciadas podem parecer enganosamente circunscritas. O exame histológico revela todos os graus de diferenciação, desde tumores que se assemelham intimamente a fibromatoses até lesões densamente compactadas, com células fusiformes crescendo de forma semelhante a uma espinha de peixe (Fig. 20-26), enquanto outros apresentam estroma mixoide (mixofibrossarcoma), e alguns são neoplasias altamente celularizadas que exibem desarranjo arquitetural, pleomorfismo, mitoses frequentes e necrose.

TUMORES FIBRO-HISTIOCÍTICOS

Os tumores fibro-histiocíticos são compostos de uma mistura de fibroblastos e células fagocíticas carregadas de lipídios que se assemelham a macrófagos teciduais ativados (também chamados de *histiócitos* pelos morfologistas). As células neoplásicas em muitos casos são fibroblastos e miofibroblastos. Consequentemente, o termo *fibro-histiocítico* é descritivo e não implica uma linha específica de diferenciação. Esses tumores abrangem ampla gama de padrões histológicos e comportamentos biológicos, desde lesões benignas autolimitantes até sarcomas agressivos e de alto grau.

Histiocitoma Fibroso Benigno (Dermatofibroma)

Os dermatofibromas são lesões benignas relativamente comuns em adultos, que se manifestam como pequenos nódulos (menos de 1 cm) móveis e circunscritos na derme ou no tecido subcutâneo. À avaliação histológica, consistem tipicamente em delicadas células fusiformes entrelaçadas, misturadas a células espumosas, ricas em lipídios, semelhantes a histiócitos. As bordas das lesões tendem a ser infiltrativas, mas extensa invasão local não ocorre. Eles são curados por excisão simples. A patogenia dessas lesões é incerta.

Sarcoma Fibroblástico Pleomórfico/Sarcoma Indiferenciado Pleomórfico

Os tumores desse tipo originalmente caíram sob a rubrica diagnóstica de "histiocitoma fibroso maligno", mas com o uso de marcadores imuno-histoquímicos objetivos tornou-se evidente que esta era uma categoria diagnóstica falsa, que incluía vários sarcomas mal diferenciados, como leiomiossarcomas e lipossarcomas. Os aspectos histológicos comuns que definem esse grupo de sarcomas mal diferenciados são o pleomorfismo citológico, a presença de células multinucleadas bizarras e a arquitetura estoriforme/enovelada. Atualmente, tumores com essa aparência histológica que exibem diferenciação fibroblástica são designados sarcoma de células fusiformes pleomórficas indiferenciadas ou sarcoma fibroblástico pleomórfico (Fig. 20-27). Usualmente são grandes massas não encapsuladas (de 5-20 cm), de tonalidade cinza-esbranquiçada, que frequentemente aparentam ser enganosamente circunscritas. Usualmente se originam na musculatura dos membros proximais ou no retroperitônio. A maioria desses tumores é extremamente agressiva, recidiva a menos que amplamente excisada e tem taxa de metástase de 30-50%.

TUMORES DO TECIDO MUSCULAR ESTRIADO ESQUELÉTICO

Os tumores de diferenciação do tecido muscular estriado esquelético são quase todos malignos. O rabdomioma, um tipo benigno de tumor de tecido muscular estriado esquelético, é raro e mais frequentemente encontrado no coração (Capítulo 10).

Rabdomiossarcoma

O rabdomiossarcoma é o mais comum sarcoma de tecido mole da infância e da adolescência, usualmente aparecendo antes dos 20 anos de idade. Ocorre mais comumente na cabeça e no pescoço ou no trato geniturinário, usualmente em locais onde há pequena quantidade, se alguma, de tecido muscular estriado esquelético normal.

Esse tumor ocorre em três diferentes tipos histológicos, conforme descrito a seguir. *Translocações cromossômicas* são encontradas na maioria dos casos da variante alveolar; a translocação mais comum t(2;13) funde o gene *PAX3* no cromossoma 2 com o gene *FKHR* no cromossoma 13. O PAX3 atua no montante de genes que controlam a diferenciação do tecido muscular estriado

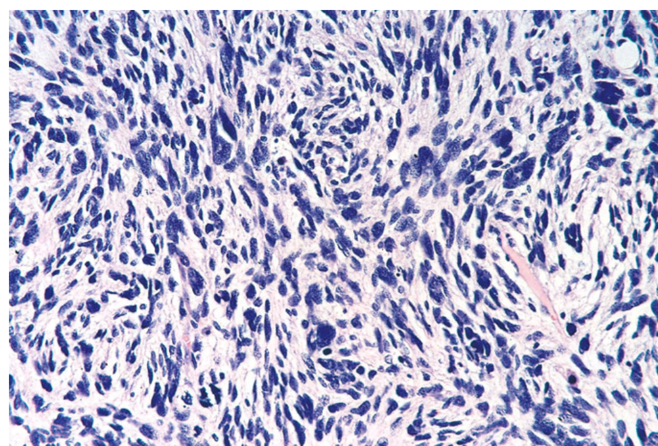


Figura 20-27 Sarcoma fibroblástico pleomórfico. Existem fascículos de células fusiformes abauladas em um padrão enovelado (*estoriforme*).

esquelético, e o desenvolvimento de tumores provavelmente envolve a desregulação da diferenciação muscular pela proteína quimérica PAX3-FKHR.

MORFOLOGIA

O rabdomiossarcoma é histologicamente subclassificado nas variantes **embrionária**, **alveolar** e **pleomórfica**. A aparência macroscópica desses tumores é variável. Alguns, particularmente a variante embrionária quando surge próximo à superfície das mucosas da bexiga ou da vagina, pode se manifestar como massas macias, gelatinosas, semelhantes a uvas, designadas de **sarcoma botrioide**. Em outros casos, eles são massas mal definidas, infiltrantes e de tonalidade castanho-esbranquiçada. O **rabdomioblasto** é a célula diagnóstica em todos os tipos; ela tem citoplasma eosinofílico granular, rico em filamentos espessos e delgados. Os rabdomioblastos podem ser arredondados ou alongados; estes últimos são conhecidos como **células em faixa ou em girino** (Fig. 20-28) e podem conter estriações transversais visíveis à microscopia óptica. O diagnóstico de rabdomiossarcoma é baseado na demonstração de diferenciação em tecido muscular estriado esquelético, seja na forma de sarcômeros ao microscópio eletrônico, seja por demonstração imuno-histoquímica de fatores de transcrição específicos do tecido muscular estriado esquelético, como a miogenina e MYOD-1, e filamentos intermediários de desmina, característicos de células musculares.

Os rabdomiossarcomas são neoplasias agressivas tratadas com uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radiação. A localização, a aparência histológica e a genética do tumor causam impacto sobre a probabilidade de cura, com índices progressivamente piores para as variantes embrionária, pleomórfica e alveolar, nesta ordem. A doença maligna é curável em quase dois terços das crianças; o prognóstico é muito menos favorável em adultos com o tipo pleomórfico.

TUMORES DO TECIDO MUSCULAR LISO

Leiomioma

Tumores benignos do tecido muscular liso, ou leiomiomas, são neoplasias comuns e bem circunscritas, que podem se originar a partir de células musculares lisas em qualquer lugar do corpo, mas são encontrados mais comumente no útero (Capítulo 18) e na pele.

Leiomiossarcoma

Os leiomiossarcomas representam 10-20% dos sarcomas de tecidos moles. Eles ocorrem nos adultos, mais comumente em mulheres. A pele e os tecidos moles profundos dos membros e o retroperitônio (veia cava inferior) são locais comuns. Essas neoplasias se manifestam como massas firmes indolores; tumores retroperitoneais podem ser grandes e maciços, e causam sintomas abdominais. O exame histológico mostra células fusiformes com núcleos em formato de charuto, organizadas em fascículos entrelaçados. O tratamento depende do tamanho, localização e grau do tumor. Leiomiossarcomas superficiais ou cutâneos usualmente são pequenos e detêm um bom prognóstico, enquanto tumores retroperitoneais são grandes, difíceis de remover e causam morte, tanto por extensão local como por disseminação metastásica.

SARCOMA SINOVIAL

O sarcoma sinovial foi originariamente considerado como relacionado à sinóvia; entretanto, o fenótipo das células neoplásicas não mantém nenhuma semelhança com um sinoviócito e, apesar do nome, menos de 10% dos tumores são intra-articulares. Os sarcomas sinoviais representam aproximadamente 10% de todos os tumores de tecidos moles, ocorrendo tipicamente em pessoas de 20-40 anos de idade. Eles usualmente se desenvolvem em tecidos moles profundos ao redor das grandes articulações dos membros, com 60-70% ocorrendo ao redor do joelho; muitos já vêm se mantendo por vários anos no momento da apresentação. A maioria dos sarcomas sinoviais apresenta característica translocação (X;18) que produz um gene de fusão que codifica um fator de transcrição quimérico.

MORFOLOGIA

Ao exame histológico, os sarcomas sinoviais podem ser bifásicos ou monofásicos. O sarcoma sinovial **bifásico** clássico exibe diferenciação de células tumorais tanto em células do tipo epitelial como em células fusiformes. As células epiteliais

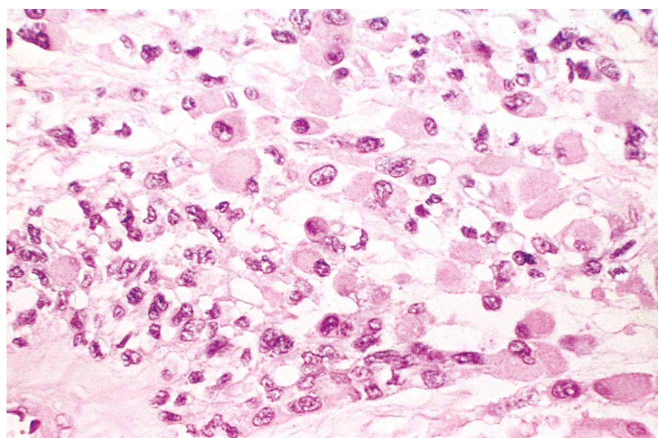


Figura 20-28 Rabdomiossarcoma. Os rabdomioblastos são grandes e arredondados, e têm abundante citoplasma eosinofílico; as estriações transversais não estão evidentes aqui.

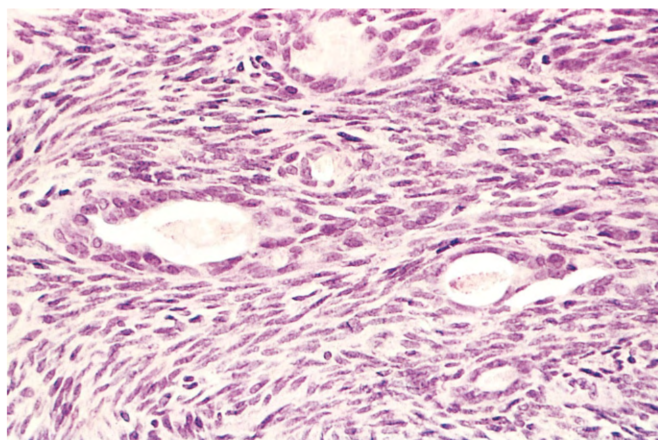


Figura 20-29 Sarcoma sinovial exibindo a clássica aparência histológica bifásica, com células fusiformes e estrutura glandular.

são cuboides a colunares e formam glândulas ou crescem em cordões ou agregados sólidos. As células fusiformes estão organizadas em fascículos densamente celularizados que circundam as células epiteliais (Fig. 20-29). Muitos sarcomas sinoviais são **monofásicos**, isto é, compostos apenas de células fusiformes. Lesões compostas apenas de células fusiformes são facilmente confundidas com fibrossarcomas ou com tumores malignos de bainhas de nervos. A imuno-histoquímica é útil, devido ao fato de as células tumorais serem positivas para queratina e para o antígeno de membrana epitelial, diferenciando-os da maioria dos outros sarcomas.

Os sarcomas sinoviais são tratados agressivamente com cirurgia conservadora do membro e quimioterapia. Locais metastásicos comuns são pulmão, tecido ósseo e linfonodos regionais. Os índices de sobrevida de cinco anos relatados variam de 25-62%, e apenas 10-30% dos pacientes vivem mais de 10 anos.

BIBLIOGRAFIA

Bovée JV: EXTra hit for mouse osteochondroma. Proc Natl Acad Sci U S A 107:1813, 2010. [*Good explanation of the current understanding of the molecular and cellular genesis of osteochondroma and osteochondromatosis.*]

Bovée JV, Hogendoorn PC, Wunder JS, Alman BA: Cartilage tumours and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets. Nat Rev Cancer 10:481, 2010. [*A good review of the known genetic abnormalities in these tumors.*]

Cao L, Yu Y, Bilke S, et al: Genome-wide identification of PAX-3FKHR binding sites in rhabdomyosarcoma reveals candidate target genes important for development and cancer. Cancer Res 70:6497, 2010. [*Scholarly discussion of the PAX3-FKHR genetic translocation and its implications regarding target genes in alveolar rhabdomyosarcomas.*]

Flanagan AM, Delaney D, O'Donnell P: Benefits of molecular pathology in the diagnosis of musculoskeletal disease: part II of a two-part review: bone tumors and metabolic disorders. Skeletal Radiol 39:213, 2010. [*A good overview of molecular aberrations in bone tumors and select metabolic conditions.*]

Goldring M, Goldring S: Osteoarthritis. J Cell Physiol 213:626, 2007. [*Excellent review of biologic and biomechanical factors underlying the disorder.*]

Goldring M, Goldring S: Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. Ann N Y Acad Sci 1111:230, 2010. [*A succinct and thoughtful presentation of the review of the role of articular structures in the development of osteoarthritis.*]

Gorlick R, Khanna C: Osteosarcoma. J Bone Miner Res 25:6831, 2010. [*Current overview of the underlying genetic and pathologic basis for osteosarcoma.*]

Iliopoulou BP, Huber BT: Infectious arthritis and immune dysregulation: lessons learned from Lyme disease. Curr Opin Rheumatol 22:451, 2010. [*Current overview of the immune mechanisms underlying Lyme arthritis.*]

Jain S, Xu R, Prieto VG, Lee P: Molecular classification of soft tissue sarcomas and clinical implications. Int J Clin Exp Pathol 23:416, 2010. [*Succinct summary of the molecular alterations in a variety of soft tissue sarcomas and their clinical utility.*]

Kumar R, Thompson JR: The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. J Am Soc Nephrol 22:216, 2011. [*Good review of mechanisms controlling parathyroid synthesis in health and renal disease.*]

Mazzaferro S, Pasquali M, Pirrò G, et al: The bone and the kidney. Arch Biochem Biophys 503:95, 2010. [*A well-written discussion about the interplay of kidney and bone in metabolic bone disease.*]

Pinto A, Dickman P, Parham D: Pathobiologic markers of the Ewing sarcoma family of tumors: state of the art and prediction of behaviour. Sarcoma 2011:856190, 2011. [*Excellent summary of the clinical findings in and molecular basis of Ewing sarcoma.*]

Prince F, Otten M, van Suijlekom-Smit LW: Diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. BMJ 342:95, 2011. [*Concise discussion of the definition, etiology, and treatment of the disease.*]

Riminucci M, Robey PG, Saggio I, Bianco P: Skeletal progenitors and the GNAS gene: fibrous dysplasia of bone read through stem cells. J Mol Endocrinol 45:355, 2010. [*Excellent discussion of how a mutation can affect skeletal progenitor cells and cause the clinical expression of fibrous dysplasia.*]

Scott D, Wolfe FM, Huizinga T: Rheumatoid arthritis. Lancet 376:1094, 2011. [*Good review and update of pathogenesis and treatment of the disease.*]

Singer F: The etiology of Paget disease of bone: viral and genetic interactions. Cell Metab 13:1, 2011. [*Very good review about the viral and genetic pathways in Paget disease.*]

Sipos W, Pietschmann P, Rauner M, et al: Pathophysiology of osteoporosis. Wien Med Wochenschr 159:230, 2009. [*Good review and update of pathogenesis of osteoporosis.*]

Smith JL, Riedel RF: Emerging therapeutic targets for soft tissue sarcoma. Curr Oncol Rep April 27 Epub ahead of print, 2011. [*Interesting review of how elucidation of the genetics and cell pathways active in soft tissue sarcoma has provided new targets for molecular therapy.*]

Takahashi N, Maeda K, Ishihara A, et al: Regulatory mechanism of osteoclastogenesis by RANKL and Wnt signals. Front Biosci 16:21, 2011. [*Good review of the mechanisms of activating osteoclasts, and of the role of these pathways in disease.*]

Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, et al: Classification of osteogenesis imperfecta revisited. Eur J Med Genet 53:1, 2010. [*An overview of the current classification of osteogenesis based on clinical and molecular findings.*]

Vanitallie TB: Gout: epitome of painful arthritis. Metabolism 59(Suppl 1):S32, 2010. [*Excellent summary of the recent developments in the molecular and cellular biology underlying gout.*]

CAPÍTULO 21

Nervos Periféricos e Músculos

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Os componentes principais do sistema neuromuscular, os nervos periféricos e os músculos esqueléticos, atuam como efetores e sensores para o sistema nervoso central, e, desempenhando tais funções, permitem que o pensamento e as sensações deem origem às ações físicas e às respostas cognitivas. O principal componente do sistema motor é a *unidade motora*, a qual é composta de um neurônio motor inferior e seu axônio periférico associado, junções neuromusculares e fibras musculares estriadas esqueléticas inervadas. Tanto a distribuição anatômica das lesões como os sinais e sintomas específicos são úteis na classificação das doenças neuromusculares e na sua distinção em relação às doenças do sistema nervoso central. Consequentemente, a discussão das doenças neuromusculares está organizada de acordo com linhas anatômicas, destacando os aspectos clínicos que são mais úteis em seu diagnóstico.

DOENÇAS DOS NERVOS PERIFÉRICOS

Os dois principais elementos funcionais dos nervos periféricos são os prolongamentos axonais e suas bainhas de mielina, as quais são formadas por células de Schwann. O diâmetro dos axônios e a espessura da mielina estão correlacionados entre si e com a velocidade de condução; esses parâmetros podem ser usados para distinguir entre diferentes tipos de axônios, os quais medeiam distintas modalidades sensitivas e a função motora. Um leve toque, por exemplo, é transmitido por axônios de grande diâmetro e fortemente mielinizados com rápidas velocidades de condução, enquanto a sensação de temperatura é transmitida por delicados axônios não mielinizados e de condução lenta. No caso de axônios mielínicos, uma célula de Schwann forma e mantém exatamente um segmento de mielina, ou internodo, ao longo de um único axônio (Fig. 21-1, A). Internodos adjacentes são separados pelos nodos de Ranvier. Os nervos periféricos contêm uma mistura de diferentes tipos de axônios. Estes e o tecido conjuntivo interveniente do endoneuro estão organizados em fascículos que são embainhados por uma camada de células que formam o perineuro. As células perineurais são similares às células das meninges e ajudam a manter a barreira hematonervosa nos fascículos individuais.

Padrões de Lesão aos Nervos Periféricos

A maioria das neuropatias periféricas pode ser subclassificada como axonal ou desmielinizante, muito embora algumas doenças exibam aspectos misturados. As *neuropatias axonais* são causadas por insultos que afetam diretamente os axônios. Toda a porção distal de um axônio afetado degenera. A degeneração axonal está associada à perda secundária de mielina (Fig. 21-1, B), um processo às vezes referido como degeneração *walleriana*. A regeneração ocorre através do recrescimento e subsequente remielinização da região distal do axônio (Fig. 21-1, C). O marco morfológico das neuropatias axonais é uma diminuição na densidade de axônios, o que, em estudos eletrofisiológicos, se correlaciona com um decréscimo na força de amplitude dos impulsos nervosos.

As *neuropatias desmielinizantes* são caracterizadas pela lesão às células de Schwann ou à mielina, com relativa preservação estrutural dos axônios, resultando em velocidades de condução anormalmente lentas nos nervos. A desmielinização ocorre tipicamente em internodos de mielina individuais aleatoriamente; esse processo é denominado *desmielinização segmentar* (Fig. 21-1, B). Sob o ponto de vista morfológico, neuropatias desmielinizantes apresentam densidade relativamente normal de axônios e aspectos de desmielinização segmentar e reparo. Isso é reconhecido pela presença de axônios com bainhas de mielina

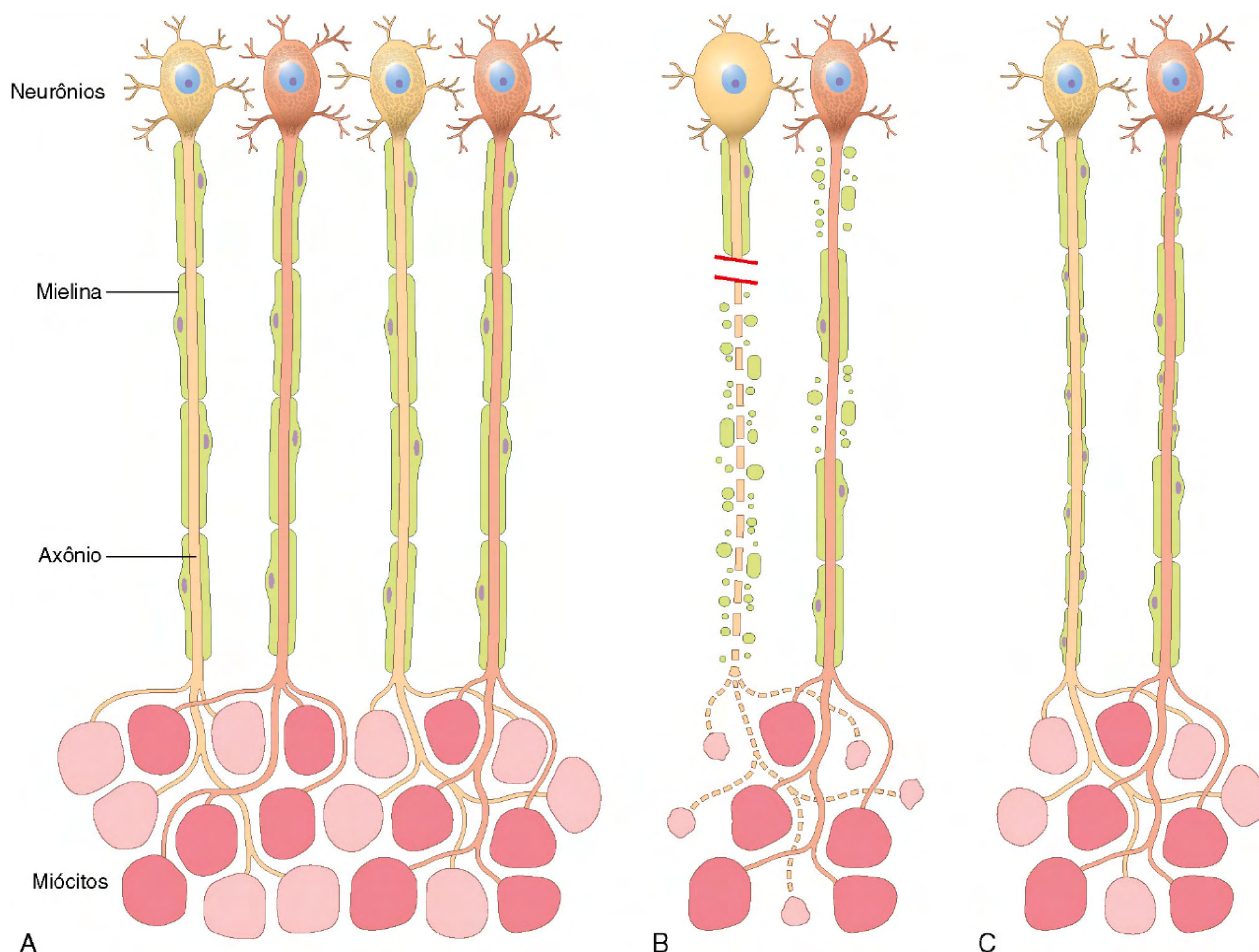


Figura 21-1 Padrões de lesão aos nervos periféricos. **A,** Em unidades motoras normais, as fibras musculares do tipo I e do tipo II estão organizadas em uma distribuição do tipo "tabuleiro de damas", e os internodos ao longo dos axônios motores são de espessura e comprimento uniformes. **B,** Uma lesão axonal aguda (*no axônio à esquerda*) resulta em degeneração da porção distal do axônio e sua bainha de mielina associada, com atrofia das fibras musculares denervadas. Em contraste, uma doença desmielinizante aguda (*no axônio à direita*) produz degeneração segmentar aleatória de internodos individuais de mielina, enquanto preserva o axônio. **C,** A regeneração dos axônios após lesão (*no axônio à esquerda*) permite que as conexões com as fibras musculares se reorganizem. O axônio regenerado é mielinizado através de células de Schwann proliferativas, mas os novos internodos são mais curtos e as bainhas de mielina são mais delgadas do que as originais. A remissão da doença desmielinizante (*no axônio à direita*) permite que a remielinização ocorra, mas os novos internodos também são mais curtos e apresentam bainhas de mielina mais delgadas do que internodos normais não lesados acompanhantes.

anormalmente delgadas e internodos curtos (Fig. 21-1, C). Estas últimas alterações são mais bem demonstradas em preparações com fibras dissociadas, as quais permitem o exame de vários internodos de mielina adjacentes ao longo de um segmento de axônio individual.

As neuropatias periféricas são classificadas em vários padrões anatômicos e podem causar dano seletivo a um axônio sensitivo ou motor, ou uma mistura de ambos.

- As *polineuropatias* usualmente afetam nervos periféricos de maneira simétrica e dependente da extensão. A perda axonal é tipicamente difusa e mais pronunciada nos segmentos distais dos nervos maiores. Os pacientes comumente apresentam perda de sensibilidade e parestesias que começam nos dedos dos pés e se espalham para cima até os joelhos, e em seguida envolvem as mãos em uma distribuição em "meia e luva".
- *Polineurite múltipla*, na qual a lesão afeta aleatoriamente porções de nervos individuais, resultando (por exemplo) em uma paralisia do nervo radial direito e queda do punho direito, juntamente com perda de sensibilidade no pé esquerdo.
- Uma *mononeuropatia* simples que envolve apenas um único nervo mais comumente é o resultado de lesão traumática ou encarceramento (p. ex., síndrome do túnel do carpo).

Doenças Associadas a Lesão dos Nervos Periféricos

Muitas diferentes doenças podem estar associadas a uma neuropatia periférica (Tabela 21-1). Discutimos a seguir, com alguns detalhes, entidades selecionadas que são prototípicas para um tipo específico de polineuropatia (p. ex., síndrome de Guillain-Barré) ou são comuns (p. ex., neuropatia diabética).

Síndrome de Guillain-Barré

A síndrome de Guillain-Barré é uma das doenças fatais mais comuns do sistema nervoso periférico. É uma doença desmielinizante aguda rapidamente progressiva que afeta axônios motores e que resulta em fraqueza ascendente, a qual pode levar à morte a partir da insuficiência dos músculos respiratórios ao longo de um período de apenas vários dias. Ela parece ser deflagrada por infecção ou vacina que rompe a autotolerância,

Tabela 21-1 Neuropatias Periféricas

Categoria Etiológica	Doenças/Agentes Causadores
Nutricionais e metabólicas	Diabetes melito Uremia Deficiências vitamínicas — tiamina, vitamina B_6, vitamina B_{12}
Tóxicas	Drogas, incluindo vimblastina, vincristina, paclitaxel, colchicina e isoniazida Outras toxinas — álcool, chumbo, alumínio, arsênio, mercúrio, acrilamida
Vasculopáticas	Vasculite Amiloidose
Inflamatórias	Doenças autoimunológicas: lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, sarcoidose, síndrome de Sjögren Síndrome de Guillain-Barré Polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC)
Infecções	Herpes zóster — mais frequentemente ganglionite Lepra Infecção por HIV Doença de Lyme — frequentemente paralisia do nervo facial
Hereditárias	Neuropatia de Charcot-Marie-Tooth do tipo I: doença autossômica dominante (muitos casos com duplicações *tandem* em *PMP22*) Neuropatia de Charcot-Marie-Tooth do tipo 3: doença autossômica dominante ou recessiva (algumas com mutações pontuais em *PMP22*) Neuropatia de Charcot-Marie-Tooth ligada ao cromossoma X (mutações do gene da conexina 32) Neuropatia hereditária com tendência à paralisia por pressão: deleções autossômicas dominantes de *PMP22*
Outras	Doenças paraneoplásicas, algumas leucodistrofias

levando consequentemente a uma resposta autoimunológica. Os agentes infecciosos associados incluem *Campylobacter jejuni*, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e o vírus da imunodeficiência humana. A lesão é mais extensa nas raízes nervosas e nos segmentos proximais dos nervos, e está associada a infiltrados de células mononucleares ricos em macrófagos. Acredita-se que respostas imunológicas tanto de base humoral como de base celular desempenhem um papel no processo patológico. Os tratamentos incluem plasmaférese (para remover os anticorpos ofensores), infusões intravenosas de imunoglobulina (as quais suprimem as respostas imunológicas através de mecanismos pouco claros) e cuidados de suporte, como suporte ventilatório. Os pacientes que sobrevivem à fase aguda inicial da doença usualmente se recuperam com o tempo.

Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica

A *polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica* (PDIC) tipicamente se manifesta como doença desmielinizante simétrica. Anormalidades tanto motoras como sensitivas são comuns, como dificuldade de caminhar, fraqueza, dormência e dor ou sensações de zumbido. Como a síndrome de Guillain-Barré, a PDIC é imunomediada e ocorre em frequência crescente nos pacientes com outras doenças imunológicas, como o lúpus eritematoso sistêmico e a infecção por HIV. Em contraste com a síndrome de Guillain-Barré, entretanto, a PDIC segue um curso crônico, com ciclos de remissão-recidiva ou progressivo. Os nervos apresentam segmentos de desmielinização e remielinização (Fig. 21-2, A). Em casos de longa data, as células de Schwann em regeneração de forma crônica podem se enovelar concentricamente ao redor de axônios em múltiplas camadas em padrão semelhante a uma casca de cebola. O tratamento inclui plasmaférese e administração de agentes imunossupressores. Alguns pacientes se recuperam completamente, mas mais frequentemente ataques recorrentes da doença sintomática levam a uma permanente perda da função dos nervos.

Neuropatia Periférica Diabética

O diabetes é a causa mais comum de neuropatia periférica (Capítulo 19). As neuropatias usualmente surgem em diabéticos com doença de longa data. Elas incluem neuropatia autônoma, radiculopatias lombossacrais e polineuropatia sensorimotora simétrica distal; estas podem ocorrer isoladamente ou juntas. A *neuropatia autônoma* é caracterizada por alterações intestinais, vesicais, cardíacas ou na função sexual. A *radiculopatia lombossacral* usualmente se manifesta com dor assimétrica que pode progredir para fraqueza dos membros inferiores e atrofia muscular. A *polineuropatia sensorimotora simétrica distal* é a forma mais comum de neuropatia diabética. Os axônios sensitivos são mais severamente afetados do que os axônios motores, de modo que a apresentação clínica usualmente seja dominada por parestesias e dormência. Essa forma de polineuropatia diabética resulta de uma degeneração dos nervos periféricos, dependente de comprimento, e não se inclui perfeitamente nas categorias axonal ou desmielinizante, mas frequentemente exibe características de ambas. A patogenia da neuropatia diabética é complexa; acúmulo de produtos finais de glicosilação avançada, hiperglicemia, níveis crescentes de espécies reativas de oxigênio, alterações microvasculares, alterações no metabolismo axonal, níveis anormais de proteína C e fatores neurotrópicos têm sido implicados. Um estreito controle da glicemia é a melhor forma de terapia.

Formas Tóxicas, Vasculíticas e Hereditárias de Neuropatia Periférica

- *Drogas* e *toxinas ambientais* que interferem no transporte axonal ou na função do citoesqueleto muitas vezes produzem neuropatias periféricas. Os axônios mais longos são mais suscetíveis, de modo que a apresentação clínica resultante seja frequentemente mais pronunciada nas extremidades distais.
- Os nervos periféricos são frequentemente lesados em muitas formas diferentes de *vasculite sistêmica* (Fig. 21-2, B; Capítulo 9), incluindo a poliarterite nodosa, a síndrome de Churg-Strauss e a granulomatose de Wegener. De modo geral, a lesão aos nervos é vista em cerca de um terço de todos os pacientes com vasculite no momento da apresentação. O quadro clínico mais comum é o de *mononeurite múltipla*, com neuropatia periférica sensitiva e motora (mista), assimétrica e dolorosa. O envolvimento desigual também é aparente em nível microscópico, uma vez que nervos isolados podem apresentar considerável variação interfascicular no grau de lesão axonal (Fig. 21-2, C).
- As *doenças hereditárias dos nervos* formam um grupo heterogêneo, porém relativamente comum, de doenças, com prevalência de 1-4 em 10.000. Elas podem ser desmielinizantes ou axonais. A maioria de tais doenças se manifesta na vida adulta e segue um curso lentamente progressivo que pode simular o de polineuropatias adquiridas. A causa mais comum é representada por mutações no gene *PMP22*, o qual codifica uma proteína que é um componente da bainha de mielina.

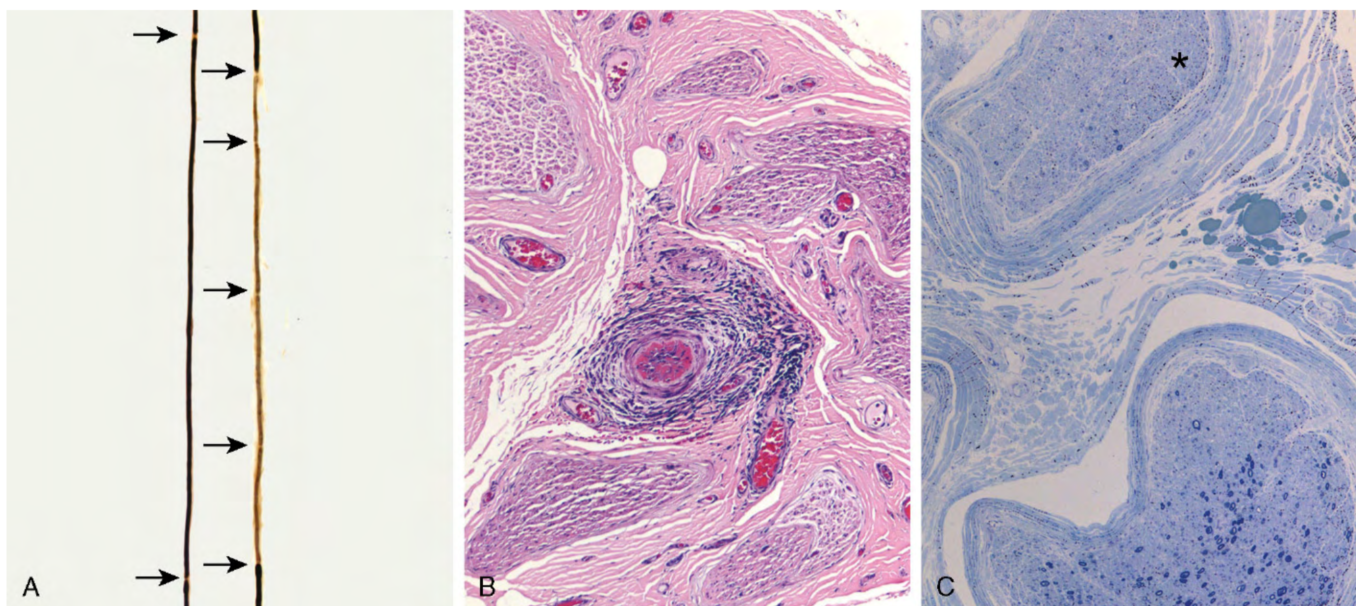


Figura 21-2 Alterações patológicas em neuropatias periféricas. **A,** Regeneração após desmielinização segmentar. Preparações com fibras dissociadas permitem o exame de axônios individuais dos nervos. Um axônio normal (*à esquerda*) apresenta uma bainha de mielina de espessura uniforme que é interrompida ao nível dos nodos de Ranvier (*setas*). Em contraste, o axônio à direita contém um segmento mal mielinizado com nodos de Ranvier distribuídos irregularmente. A área de remielinização é segmentar e, consequentemente, ladeada por internodos com mielinização normal. **B** e **C,** Neuropatia vasculítica. Em **B**, o tecido conjuntivo do perineuro contém um infiltrado inflamatório vasculocêntrico que obliterou um pequeno vaso. Em **C**, uma coloração especial que cora axônios mielínicos em azul-escuro revela que o fascículo nervoso na porção superior do campo (*asterisco*) perdeu quase todos os seus grandes axônios mielínicos, em contraste com o outro fascículo mostrado. Tal variação interfascicular na densidade axonal é vista frequentemente em neuropatias que resultam de uma lesão vascular.

RESUMO

Neuropatias Periféricas

- As neuropatias periféricas podem resultar em fraqueza e/ou deficiências sensitivas e ser simétricas ou consistir em envolvimento aleatório de nervos individuais.
- As neuropatias periféricas axonais e desmielinizantes podem ser distinguidas com base nos aspectos clínicos e patológicos.Algumas doenças estão associadas a um padrão misto de lesão.
- O diabetes é a causa mais comum de neuropatia periférica.
- A síndrome de Guillain-Barré e a polineuropatia desmielinizante idiopática crônica são doenças desmielinizantes imunomediadas que seguem cursos agudo e crônico, respectivamente.
- Doenças metabólicas, drogas, toxinas, doenças do tecido conjuntivo, vasculites e infecções podem resultar em neuropatia periférica.
- Várias mutações causam neuropatias periféricas. Muitas delas são doenças de aparecimento tardio que simulam outras doenças adquiridas.

DOENÇAS DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

A junção neuromuscular é uma interface especializada entre terminações nervosas sinápticas e fibras musculares. Os impulsos nervosos despolarizam a membrana pré-sináptica, estimulando o influxo de cálcio e a liberação de acetilcolina para o interior da fenda sináptica. A acetilcolina se difunde pela fenda sináptica para se ligar ao seu receptor na membrana pós-sináptica, levando à despolarização da fibra muscular e à contração através do acoplamento eletromecânico. Frequentemente, doenças da junção neuromuscular produzem anormalidades funcionais na ausência de quaisquer alterações significativas na morfologia, ao lado de alterações ultraestruturais. Nesta seção são consideradas algumas das doenças mais comuns ou de maior interesse patogênico que interrompem a transmissão de sinais através da junção neuromuscular.

Miastenia Grave

A miastenia grave é causada por autoanticorpos que bloqueiam a função dos receptores pós-sinápticos de acetilcolina nas placas motoras, o que resulta na degradação e depleção dos receptores. A doença tem incidência de aproximadamente três em 100.000 pessoas, pode se manifestar em qualquer idade, e (como muitas doenças autoimunológicas) é mais comum em mulheres. A doença pode ser transferida para animais com soro derivado de pacientes afetados, demonstrando o papel causal dos anticorpos circulantes antirreceptores de acetilcolina. Cerca de 60% dos casos estão associados a uma peculiar hiperplasia reativa das células B intratímicas (frequentemente referidas como hiperplasia tímica) e outros 20% estão associados a timoma, um tumor de células epiteliais tímicas (Capítulo 11). Essas lesões tímicas podem perturbar a tolerância a autoantígenos, consequentemente predispondo o cenário para a geração de células T e B autorreativas.

Sob o ponto de vista clínico, a miastenia grave frequentemente se manifesta com *ptose* (queda das pálpebras) ou *diplopia* (visão dupla) devido à fraqueza nos músculos extraoculares.

Esse padrão de fraqueza é distintamente diferente daquele na maioria dos processos miopáticos primários, nos quais existe uma relativa preservação dos músculos faciais e extraoculares. A severidade da fraqueza frequentemente varia drasticamente, às vezes por períodos de apenas alguns poucos minutos. De forma característica, o uso repetitivo ou a estimulação eletrofisiológica dos músculos torna a fraqueza mais severa, enquanto a administração de inibidores da colinesterase aumenta a força de modo marcante; ambos os aspectos são úteis sob o ponto de vista diagnóstico. Os tratamentos efetivos incluem drogas inibitórias da colinesterase, imunossupressão, plasmaférese e (em pacientes com lesões tímicas) timectomia. Essas intervenções têm melhorado o índice de sobrevivência de cinco anos para mais de 95%.

Síndrome de Lambert-Eaton

A síndrome de Lambert-Eaton é causada por autoanticorpos que inibem a função dos canais de cálcio pré-sinápticos, o que reduz a liberação de acetilcolina na fenda sináptica. Em contraste com os indivíduos que sofrem de miastenia grave, pacientes com síndrome de Lambert-Eaton experimentam uma melhora na fraqueza com estimulação repetitiva. Isso serve para acumular quantidade suficiente de cálcio intracelular para facilitar a liberação de acetilcolina.

Como a miastenia grave, entretanto, a doença pode ser transferida a animais através do soro de pacientes afetados. Ela frequentemente surge como doença paraneoplásica, particularmente em pacientes com carcinoma pulmonar de pequenas células. Inibidores da colinesterase não são eficazes, e a terapia é consequentemente direcionada para reduzir a titulação dos anticorpos causadores, através de plasmaférese ou de imunossupressão. Devido à forte ligação ao câncer de pulmão, o prognóstico geral para pacientes com síndrome de Lambert-Eaton é substancialmente pior do que para aqueles afetados pela miastenia grave.

Doenças Diversas da Junção Neuromuscular

Várias outras doenças da junção neuromuscular merecem uma breve menção.

- As *síndromes miastênicas congênitas* compreendem um grupo heterogêneo de doenças genéticas que resultam de mutações que prejudicam a função de várias proteínas da junção neuromuscular. Dependendo da proteína afetada, os defeitos podem ocorrer ao nível da liberação de acetilcolina (nível pré-sináptico), do transporte de acetilcolina através da fenda sináptica (nível sináptico) ou da responsividade da fibra muscular estriada esquelética (nível pós-sináptico), e pode produzir sintomas sugestivos da síndrome de Lambert-Eaton ou da miastenia grave. Algumas formas respondem ao tratamento com inibidores da acetilcolinesterase.
- *Infecções* podem estar associadas a defeitos na transmissão neural e na contração muscular. *Clostridium tetani* e *Clostridium botulinum* (Capítulo 8) liberam neurotoxinas extremamente potentes que interferem na transmissão neuromuscular. A toxina tetânica (conhecida como tetanospasmina) bloqueia a ação de neurônios inibitórios, levando a liberação aumentada de acetilcolina, contração muscular sustentada e espasmos (tetania). A toxina botulínica, em contraste, inibe a liberação de acetilcolina, produzindo paralisia flácida. A toxina purificada (Botox) é notavelmente estável após a injeção, um atributo que tem levado a sua utilização generalizada como antídoto para rugas e para uma variedade de outras condições associadas a uma atividade muscular indesejada (p. ex., blefaroespasmo e estrabismo).

RESUMO

Doenças da Junção Neuromuscular

- As doenças da junção neuromuscular se manifestam com fraqueza, a qual frequentemente afeta músculos faciais e extraoculares, e podem apresentar marcante variação na severidade.
- Tanto a miastenia grave como a síndrome de Lambert-Eaton, as formas mais comuns, são imunomediadas, sendo causadas por anticorpos contra receptores pós-sinápticos de acetilcolina e contra canais de cálcio pré-sinápticos, respectivamente.
- A miastenia grave frequentemente está associada à hiperplasia tímica ou a um timoma. Na maioria dos casos, a síndrome de Lambert-Eaton é uma doença paraneoplásica; a associação mais forte é com câncer pulmonar de pequenas células.
- Defeitos genéticos em proteínas na junção neuromuscular e toxinas bacterianas também podem causar distúrbios sintomáticos na transmissão neuromuscular.

DOENÇAS DO TECIDO MUSCULAR ESTRIADO ESQUELÉTICO

Padrões de Lesão ao Tecido Muscular Estriado Esquelético

O tecido muscular estriado esquelético consiste em diferentes tipos de fibras amplamente classificadas como (1) fibras do tipo I, aeróbicas, de contração lenta; e (2) fibras do tipo II, "anaeróbicas", de contração rápida. Elas normalmente estão distribuídas em padrão de tabuleiro de jogo de damas (Fig. 21-1, A). A função de ambos os tipos de fibras depende dos complexos de proteínas exclusivos que formam os sarcômeros e do complexo distrofina-glicoproteína (Fig. 21-3), além de enzimas que agrupam as necessidades metabólicas especiais do tecido muscular.

As *doenças musculares primárias* ou *miopatias* têm de ser distinguidas das *alterações neuropáticas secundárias* causadas por doenças que prejudicam a inervação muscular. Ambas estão associadas a função e morfologia musculares alteradas, mas cada uma tem aspectos distintivos (Fig. 21-4). As doenças miopáticas estão frequentemente associadas a uma necrose segmentar e à regeneração de fibras musculares individuais (Fig. 21-4, B). Conforme será discutido adiante, tipos específicos de miopatias têm aspectos morfológicos adicionais, como infiltrados inflamatórios ou inclusões intracelulares. O rompimento da musculatura por fibrose endomisial e substituição por tecido adiposo é um aspecto de cronicidade das doenças associada a condições miopáticas ou neuropáticas.

A *atrofia de fibras musculares* é compartilhada por processos tanto neuropáticos como miopáticos. Entretanto, certas doenças estão associadas a padrões especiais de atrofia, da seguinte maneira:

- As *alterações neuropáticas* são caracterizadas pelo agrupamento dos tipos de fibras e pela atrofia agrupada. As alterações na inervação muscular resultam em grupos maiores de fibras que compartilham o mesmo tipo de fibra muscular com a resultante substituição da distribuição normal em tabuleiro de damas por grupos de fibras que são do tipo I e do tipo II (Fig. 21-4, D). A presença de unidades motoras em menor quantidade, porém maiores, e a segregação das fibras inervadas resultam em grupos de fibras atróficas (Fig. 21-4, C). Notavelmente, o tipo de fibra muscular não é um aspecto

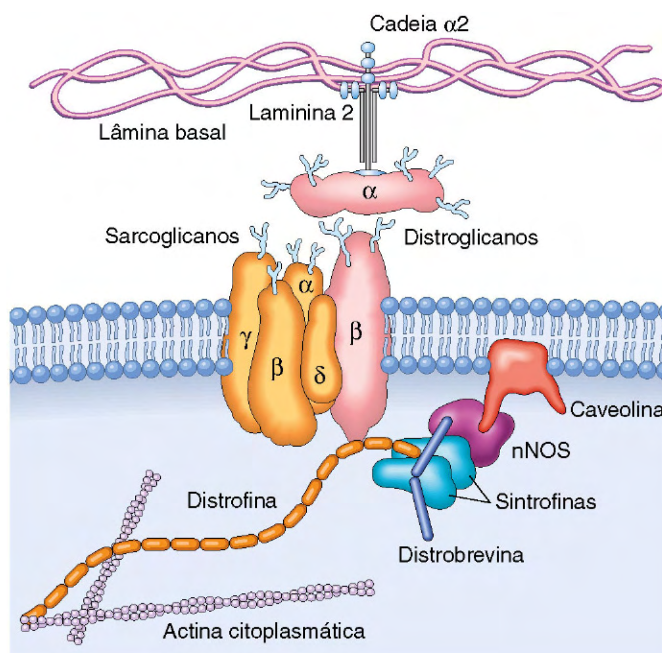


Figura 21-3 Complexo distrofina-glicoproteína (CDG). Esse complexo de glicoproteínas serve para acoplar a membrana plasmática (sarcolema) a proteínas da matriz extracelular, como a laminina-2, e ao citoesqueleto no interior da célula. Um conjunto especial de conexões é feito pela distrofina, uma proteína estrutural que une o citoesqueleto das miofibrilas aos distroglicanos e sarcoglicanos transmembranares, e também liga complexos contendo distrobrevina, sintrofina, óxido nítrico-sintetase neuronal (nNOS) e caveolina, as quais participam de vias de sinalização intracelular. Mutações na distrofina estão associadas a distrofias musculares de Duchenne e de Becker, ligadas ao cromossoma X; mutações na caveolina e nas proteínas sarcoglicanas estão associadas a distrofias musculares autossômicas das cinturas; mutações na α_2-laminina (merosina) estão associadas a uma forma de distrofia muscular congênita.

inerente, mas é ditado pelo neurônio motor responsável pela inervação. Desse modo, caso a lesão e a regeneração dos nervos altere a inervação muscular, ela mudará a distribuição das fibras musculares do tipo I e do tipo II. A degeneração e a regeneração de fibras individuais e os infiltrados inflamatórios usualmente estão ausentes nas doenças do tecido muscular estriado esquelético causadas por inervação anormal.

- O *desuso prolongado dos músculos* devido a uma causa qualquer (p. ex., repouso prolongado no leito pelo doente, engessamento de um osso fraturado) pode causar atrofia muscular focal ou generalizada, a qual tende a afetar mais as fibras do tipo II do que as fibras do tipo I.
- A *exposição a glicocorticoides*, exógena ou endógena (p. ex., na síndrome de Cushing), também pode causar atrofia muscular. Os músculos proximais e as fibras musculares do tipo II são preferencialmente afetados por esses agentes.

Doenças Hereditárias do Tecido Muscular Estriado Esquelético

As doenças genéticas que afetam o tecido muscular estriado esquelético incluem *distrofias musculares, distrofias musculares congênitas e miopatias congênitas*. As *distrofias musculares* são doenças hereditárias que resultam em progressiva lesão muscular em pacientes que usualmente parecem normais ao nascimento. As *distrofias musculares congênitas* são doenças progressivas de aparecimento precoce. Algumas também estão associadas a manifestações do sistema nervoso central. As *miopatias congênitas* são um grupo heterogêneo de doenças hereditárias que frequentemente têm apresentação perinatal ou no início da infância e resultam em deficiências relativamente estáticas.

A discussão a seguir distrofias musculares segue uma classificação de longa data que é baseada nos padrões de herança e dos aspectos clínicos. Entretanto, é de se notar que a classificação das distrofias musculares está evoluindo com base em novas perspectivas na patogenia molecular dessas doenças e nas relações entre genótipos e fenótipos. Por exemplo, as mutações em vários genes diferentes se apresentam como a distrofia muscular das cinturas, de característica autossômica recessiva, enquanto diferentes mutações em um único gene (como o da distrofina) podem levar a dois fenótipos clínicos muito diferentes, as distrofias musculares de Duchenne e de Becker.

Distrofinopatias: Distrofia Muscular de Duchenne e Distrofia Muscular de Becker

As distrofinopatias são a forma mais comum de distrofia muscular. A distrofia muscular de Duchenne (DMD) e a distrofia muscular de Becker (DMB) são as duas manifestações patológicas mais importantes ligadas a mutações no gene da distrofina. A distrofia muscular de Duchenne tem incidência de cerca de um por 3.500 nascidos vivos do sexo masculino e segue um curso fatal inexorável. A DMD se torna clinicamente evidente por volta dos cinco anos de idade; a maioria dos pacientes está ligada a uma cadeira de rodas à época da adolescência e morre de sua doença por volta do início da vida adulta. A distrofia muscular de Becker é menos comum e muito menos severa.

MORFOLOGIA

As alterações histológicas nos músculos esqueléticos afetados pela DMD e pela DMB são similares, exceto pelo fato de que as alterações são mais suaves na DMB (Fig. 21-5). As características principais dessas e de outras distrofias musculares são a necrose e a regeneração progressivas das fibras musculares. A substituição progressiva do tecido muscular por fibrose e tecido adiposo é o resultado da degeneração que ultrapassa o reparo. Como resultado do constante reparo, os músculos tipicamente apresentam marcante variação no tamanho das fibras musculares e núcleos anormalmente posicionados. Tanto a DMD como a DMB afetam a musculatura cardíaca, a qual apresenta graus variáveis de hipertrofia das fibras musculares e fibrose intersticial.

PATOGENIA

Tanto a DMD como a DMB são causadas por mutações no gene da **distrofina** localizado no braço curto do cromossoma X (Xp21), relacionadas à perda de função. A distrofina é uma proteína muito grande (peso molecular de 427 kD) encontrada nos tecidos musculares estriados esquelético e cardíaco, encéfalo e nervos; é parte do complexo distrofina-glicoproteína (Fig. 21-3). Esse complexo estabiliza a célula muscular durante a contração e pode estar envolvido na sinalização celular através de interações com outras proteínas. Defeitos no complexo distrofina-glicoproteína são considerados como tornando as células musculares vulneráveis a lacerações transitórias da membrana plasmática durante a contração, as quais levam a um influxo de cálcio e podem também prejudicar a sinalização celular. O resultado é a degeneração das fibras musculares que,

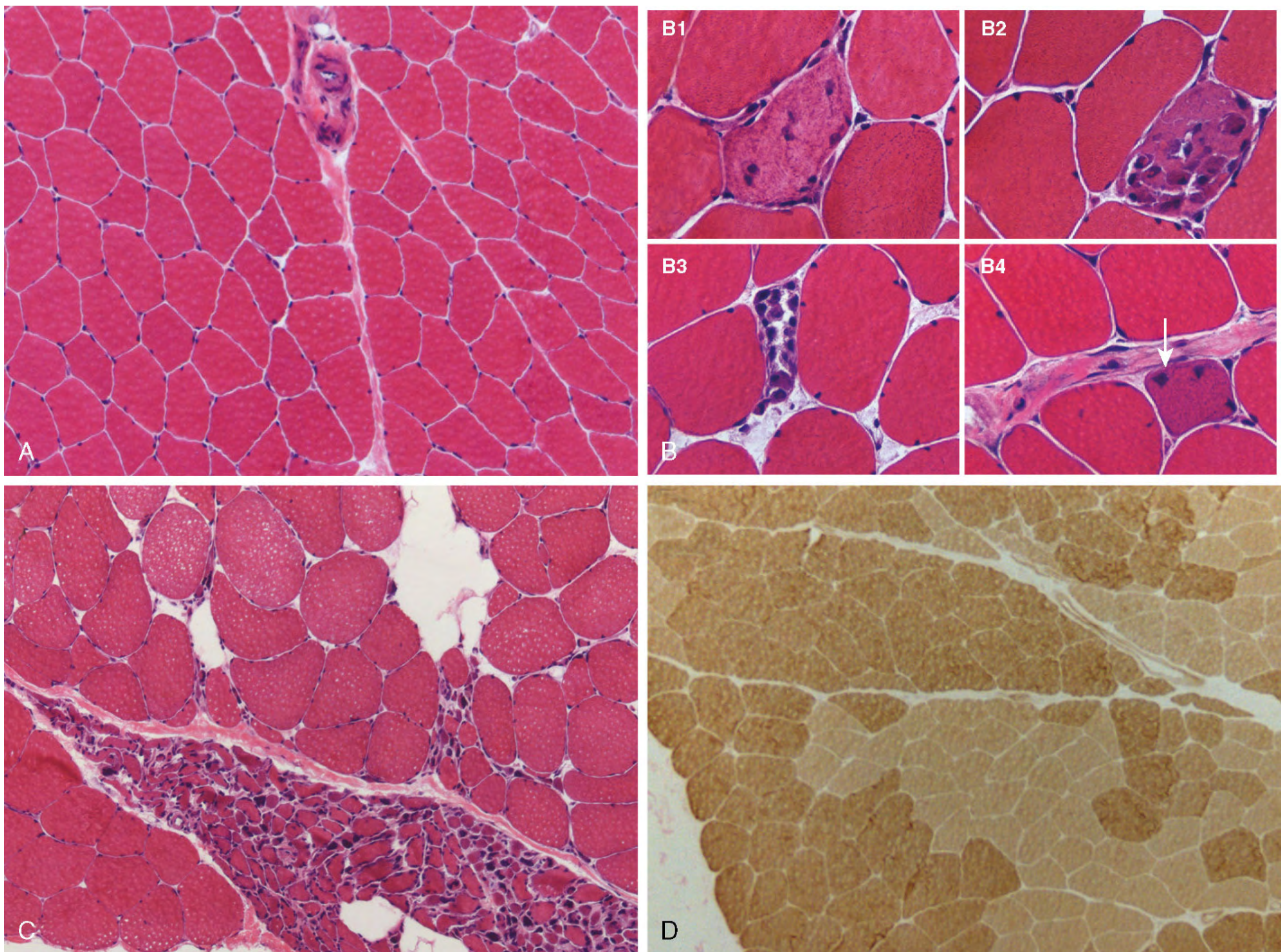


Figura 21-4 Padrões de lesão ao tecido muscular estriado esquelético. **A,** O tecido muscular estriado esquelético apresenta fibras musculares poligonais relativamente uniformes, com núcleos perifericamente posicionados e que se encontram intimamente compactadas em fascículos separados por escasso tecido conjuntivo. Um septo interfascicular do perimísio, contendo um vaso sanguíneo, está presente (*no alto, ao centro*). **B,** Doenças miopáticas frequentemente estão associadas a necrose segmentar e regeneração de fibras musculares individuais. Células necróticas (*B1-B3*) estão infiltradas por número variável de células inflamatórias. As fibras musculares regenerativas (*B4, seta*) são caracterizadas pela basofilia citoplasmática e nucléolos aumentados (não visíveis nesse aumento). **C** e **D**, Agregados de fibras musculares atróficas **(C)** (atrofia agrupada) e áreas focais de agrupamento de acordo com o tipo de fibra **(D)**, nas quais as fibras musculares são do mesmo tipo, são características da remodelação neurogênica. A reação da ATPase mostrada em **D** é um método de distinção entre os tipos de fibras, uma vez que fibras do tipo I se coram em tonalidade mais clara do que fibras do tipo II. Observe a perda do padrão em "tabuleiro de damas" (Fig. 21-1, A).

com o tempo, ultrapassa a capacidade de reparo. O complexo distrofina-glicoproteína também é importante para a função da musculatura cardíaca; isso explica por que uma miocardiopatia finalmente se desenvolve em muitos pacientes.

O gene da distrofina abrange aproximadamente 2,4 megabases (cerca de 1% do cromossoma X), tornando-o um dos maiores genes humanos. Seu enorme tamanho pode explicar em parte sua vulnerabilidade a mutações esporádicas que prejudicam a produção de distrofina. As mutações mais comuns são deleções, seguidas por mutações por deslocamento e mutações pontuais. Espécimes de biópsia de músculos de pacientes com DMD mostram completa ausência de distrofina, enquanto pacientes com DMB têm mutações que permitem que alguma distrofina (ainda que frequentemente de forma defeituosa) seja produzida; desse modo, **a severidade da doença se correlaciona com o grau de deficiência de distrofina**.

Aspectos Clínicos

Frequentemente, os primeiros sintomas da DMD são descoordenação motora e incapacidade de se manter de pé devido à fraqueza muscular. A fraqueza tipicamente se inicia na cintura pélvica e a seguir envolve a cintura escapular. O aumento de tamanho dos músculos da panturrilha, denominado *pseudo-hipertrofia*, é um importante achado físico inicial. A maior parte do músculo aumentado inicialmente se origina a partir da hipertrofia das fibras musculares, mas, à medida que as fibras musculares progressivamente degeneram, uma parte do músculo em crescimento é substituída por tecido adiposo e fibrose endomisial. A lesão e a fibrose no músculo cardíaco podem levar à insuficiência cardíaca e a arritmias, as quais podem se comprovar fatais. Embora nenhuma anormalidade estrutural no sistema nervoso central tenha sido descrita, o prejuízo cognitivo é às vezes também visto e pode ser severo o suficiente para se manifestar como retardo mental. Devido à progressiva degeneração muscular, altos níveis séricos de

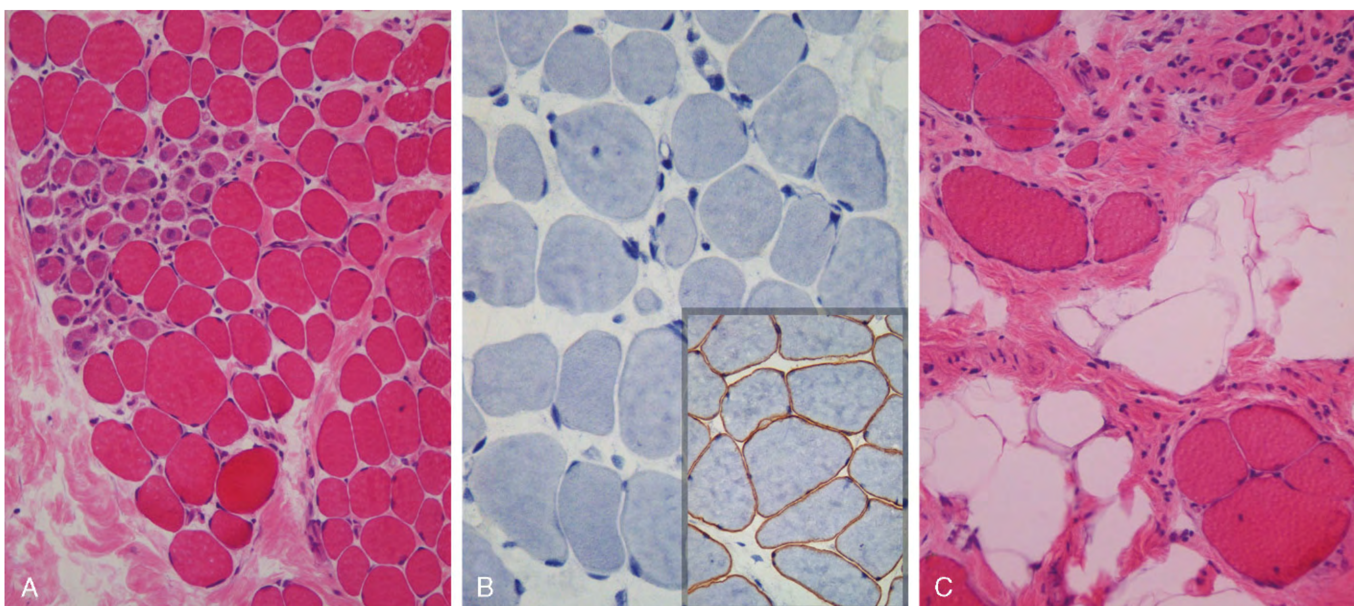


Figura 21-5 Distrofia muscular de Duchenne. Imagens histológicas de espécimes de biópsia de dois irmãos. **A** e **B,** Espécimes de um menino de três anos de idade. **C,** Espécime de seu irmão, de nove anos de idade. Conforme visto em **A,** em uma idade mais jovem a arquitetura dos fascículos musculares é mantida, mas as fibras musculares mostram variação de tamanho. Além disso, há um agregado de fibras musculares basófilas em regeneração (*lado esquerdo*) e uma leve fibrose do endomísio, vista como áreas de tecido conjuntivo focais em tonalidade rosada por entre as fibras musculares. Em **B,** a coloração imuno-histoquímica mostra completa ausência de distrofina associada à membrana plasmática, vista como coloração castanha no tecido muscular normal (*detalhe*). Em **C,** a biópsia do irmão mais velho ilustra a progressão da doença, a qual é marcada pela extensa variação no tamanho das fibras musculares, substituição por tecido adiposo e fibrose endomisial.

creatina-quinase estão presentes ao nascimento e persistem ao longo da primeira década de vida, mas caem à medida que a massa muscular é perdida durante a progressão da doença. A morte resulta de insuficiência respiratória, pneumonia e descompensação cardíaca.

A DMB se torna assintomática mais tarde na infância ou adolescência, e progride em taxa mais lenta e mais variável. Muitos pacientes vivem bem na vida adulta e têm vida quase normal. O envolvimento cardíaco pode ser o aspecto clínico dominante e resultar em morte na ausência de fraqueza muscular esquelética significativa.

Outras Distrofias Musculares Ligadas ao Cromossoma X e Autossômicas

Outras formas de distrofia muscular compartilham de algumas características com a DMD e a DMB, mas têm aspectos clínicos, genéticos e patológicos distintos.

- *Distrofia miotônica*. A miotonia, a contração involuntária sustentada de um grupo de músculos, é o sintoma neuromuscular cardinal na distrofia miotônica. Os pacientes frequentemente se queixam de rigidez e dificuldade de soltar a mão, por exemplo, após um cumprimento. A distrofia miotônica é hereditária como característica autossômica dominante. Mais de 95% dos pacientes com distrofia miotônica têm mutações no gene que codifica a proteína-quinase da distrofia miotônica (PQDM). Em indivíduos normais, esse gene contém menos de 30 repetições (*repeats*) da sequência CTG, enquanto, em pessoas severamente afetadas, vários milhares de repetições podem estar presentes. Assim, a distrofia miotônica entra no grupo de doenças associadas a expansões de repetições de trinucleotídeos (Capítulo 6). Como é o caso de outras doenças com mutações similares, a distrofia miotônica exibe o fenômeno de *antecipação*, caracterizado pela piora das manifestações da doença a cada geração que passa, devido à subsequente expansão de repetições de trinucleotídeos. A expansão de repetição do CTG está localizada na região não traduzida 3′ do RNAm da PQDM, e a maneira pela qual ela produz a doença não está esclarecida. A doença frequentemente se manifesta na infância tardia com anormalidades na marcha devido à fraqueza dos músculos flexores dorsais dos pés, com subsequente progressão para fraqueza dos músculos intrínsecos das mãos e dos músculos extensores do punho, atrofia dos músculos faciais e ptose. Outros tecidos também podem ser afetados, apresentando-se como arritmias cardíacas, cataratas, calvície frontal, endocrinopatias e atrofia testicular.
- *Distrofias musculares das cinturas*. Essas distrofias musculares autossômicas afetam preferencialmente a musculatura proximal do tronco e dos membros. A base genética para essas doenças é heterogênea. A crescente lista inclui pelo menos seis subtipos dominantes e 12 subtipos autossômicos recessivos. Algumas das mutações responsáveis afetam os componentes do complexo distrofina-glicoproteína diferentes da distrofina. Outras afetam as proteínas envolvidas no transporte vesicular e reparo da membrana plasmática após lesão (caveolina-3 e disferlina), proteínas do citoesqueleto ou modificação pós-traducional do distroglicano, um componente do complexo distrofina-glicoproteína.
- *Distrofia muscular de Emery-Dreifuss* (DME) é uma doença rara, porém fascinante, causada por mutações que afetam proteínas estruturais encontradas no núcleo. Uma forma ligada ao cromossoma X resulta de mutações no gene que codifica a proteína emerina, enquanto uma forma autossômica dominante é causada por mutações no gene que codifica as laminas A/C. Foi formulada a hipótese de que defeitos nessas proteínas comprometem a integridade estrutural do núcleo em células que estejam sujeitas a estresse mecânico repetitivo (p. ex., tecidos musculares estriados esquelético e cardíaco). Essas proteínas também podem regular a estrutura da cromatina. O quadro clínico é caracterizado por fraqueza e

desgaste musculares progressivos, contraturas dos cotovelos e dos tornozelos e doença cardíaca. O envolvimento cardíaco é severo, estando associado a miocardiopatia e arritmias que levam à morte súbita em até 40% dos pacientes.
- A *distrofia fascioescapuloumeral* é uma forma autossômica dominante de distrofia muscular que usualmente está associada a deleções na região cromossômica 4q35. A relação fisiopatológica entre esse defeito cromossômico e o fenótipo da doença não é conhecido. A maioria dos pacientes se torna sintomática por volta dos 20 anos de idade, usualmente devido à fraqueza nos músculos faciais e do ombro. Os pacientes também exibem fraqueza na porção inferior do tronco e nos músculos flexores dorsais do pé. A maioria das pessoas afetadas tem expectativa de vida normal.

Canalopatias (Doenças que Afetam Canais Iônicos), Miopatias Metabólicas e Miopatias Mitocondriais

Outras importantes doenças hereditárias do tecido muscular estriado esquelético são o resultado de defeitos em canais iônicos (canalopatias), no metabolismo e na função mitocondrial.

- As *miopatias de canais iônicos* são um grupo de doenças familiares caracterizadas por miotonia, episódios recorrentes de paralisia hipotônica associada a níveis anormais de potássio sérico ou ambos. Conforme implicado pelo seu nome, essas doenças se originam a partir de defeitos hereditários em genes que codificam canais iônicos. A *paralisia periódica hipercalêmica* resulta de mutações no gene que codifica a proteína SCNA4A, um canal de sódio do tecido muscular estriado esquelético, o qual regula a entrada de sódio durante a contração. A *hipertermia maligna* é uma rara síndrome caracterizada por drástico estado hipermetabólico (taquicardia, taquipneia, espasmos musculares e, finalmente, hiperpirexia). É deflagrada quando pacientes que apresentam mutações no receptor de rianodina, uma proteína canal para liberação de cálcio, recebem agentes anestésicos halogenados ou succinilcolina durante uma cirurgia. Alguns desses pacientes também apresentam características de miopatia congênita referida como doença do núcleo central, assim denominada porque o centro da fibra muscular contém uma coleção de miofibrilas desorganizadas.
- As *miopatias devidas a erros congênitos do metabolismo* incluem doenças da síntese e degradação do glicogênio (Capítulo 6) e anormalidades no metabolismo lipídico. Estas últimas incluem doenças do sistema de transporte de carnitina ou deficiências do sistema enzimático das desidrogenases mitocondriais, ambas as quais podem levar a significativo acúmulo de lipídios nas fibras musculares (miopatias lipídicas). Essas doenças do armazenamento podem se manifestar como doença sistêmica ou resultar em fenótipo específico da musculatura. Algumas estão associadas a lesões musculares progressivas e fraqueza. Outras se manifestam com episódios recorrentes de uma grande lesão muscular induzida pelo exercício ou por jejum, às vezes associada à insuficiência renal aguda e à mioglobinúria (rabdomiólise).
- As *miopatias mitocondriais* podem se originar de mutações nos genomas mitocondrial ou nuclear, este último caso devido ao fato de algumas enzimas mitocondriais serem codificadas no DNA nuclear. As formas causadas por mutações mitocondriais apresentam herança materna (Capítulo 6). As miopatias mitocondriais usualmente se manifestam no início da vida adulta com fraqueza muscular proximal e, às vezes, severo envolvimento da musculatura ocular (*oftalmoplegia externa*). Pode haver também sinais e sintomas neurológicos, acidose lática e miocardiopatia. Algumas doenças mitocondriais estão associadas à morfologia muscular normal, enquanto outras mostram agregados de mitocôndrias anormais; estas últimas impõem aparência vermelha manchada em colorações especiais — daí o nome *fibras vermelhas rasgadas* (*ragged red fibers*). Ao exame ultraestrutural, elas correspondem a agregados anormais de mitocôndrias com tamanho e formato anormais, algumas contendo *inclusões paracristalinas "em estacionamento"*.

Doenças Adquiridas do Tecido Muscular Estriado Esquelético

Um grupo diverso de doenças adquiridas pode se manifestar com fraqueza muscular, câimbras musculares ou dor muscular. Elas incluem miopatias inflamatórias, lesões musculares tóxicas, rabdomiólise pós-infecciosa e infarto muscular no contexto do diabetes. Na maioria dos casos, são doenças de adultos com início agudo ou subagudo.

Miopatias Inflamatórias

A polimiosite, a dermatomiosite e a miosite de corpos de inclusão são as mais importantes miopatias inflamatórias primárias. Outras doenças imunológicas (p. ex., LES, sarcoidose) também podem envolver o tecido muscular estriado esquelético.

- A *polimiosite* é uma doença autoimunológica associada à expressão aumentada de moléculas do MHC da classe I em fibras musculares e infiltrados inflamatórios predominantemente endomisiais contendo células T citotóxicas CD8+. O ataque autoimunológico leva à necrose das fibras musculares e subsequente regeneração (Fig. 21-6, A). Pacientes com polimiosite são frequentemente tratados com sucesso com corticosteroides ou outros agentes imunossupressores.
- A *dermatomiosite* é a miopatia inflamatória mais comum em crianças, nas quais ela aparece como entidade isolada. Em adultos, pode se manifestar como doença paraneoplásica. Em ambos os contextos, acredita-se que tenha uma base autoimunológica. Ao exame microscópico, está associada a infiltrados de células mononucleares perivasculares, "evasão" de capilares, presença das chamadas inclusões tubulorreticulares em células endoteliais e lesão das fibras musculares em um padrão parasseptal ou perifascicular (Fig. 21-6, B). Produtos genéticos induzidos pelo interferon do tipo 1 têm sua expressão fortemente estimulada em músculos afetados. Alguns pacientes têm autoanticorpos que são relativamente específicos para a dermatomiosite; eles incluem anticorpos contra Mi-2 (uma helicase nuclear) e p155 e p140, proteínas com funções incertas.
- A *miosite de corpos de inclusão* é a miopatia inflamatória mais comum em pacientes com mais de 60 anos de idade. Ela está agregada a outras formas de miosite, mas ainda tem de ser determinado se a inflamação é a causa ou o efeito nessa doença. A característica morfológica principal da miosite de corpos de inclusão é a presença de vacúolos margeados (Fig. 21-6, C) que contêm agregados das mesmas proteínas que se acumulam no cérebro dos pacientes com doenças neurodegenerativas — tau hiperfosforilada, amiloide derivado da proteína precursora do β-amiloide e TDP-43 (Capítulo 20) —, levando alguns a especular que seja uma doença degenerativa do envelhecimento. Outros aspectos típicos das miopatias inflamatórias crônicas, incluindo alterações miopáticas, infiltrados de células mononucleares, fibrose endomisial e substituição por tecido adiposo, também são evidentes. A doença segue um curso progressivo crônico e geralmente não responde bem a agentes imunossupressores, outro aspecto que sugere que a inflamação seja um evento secundário.

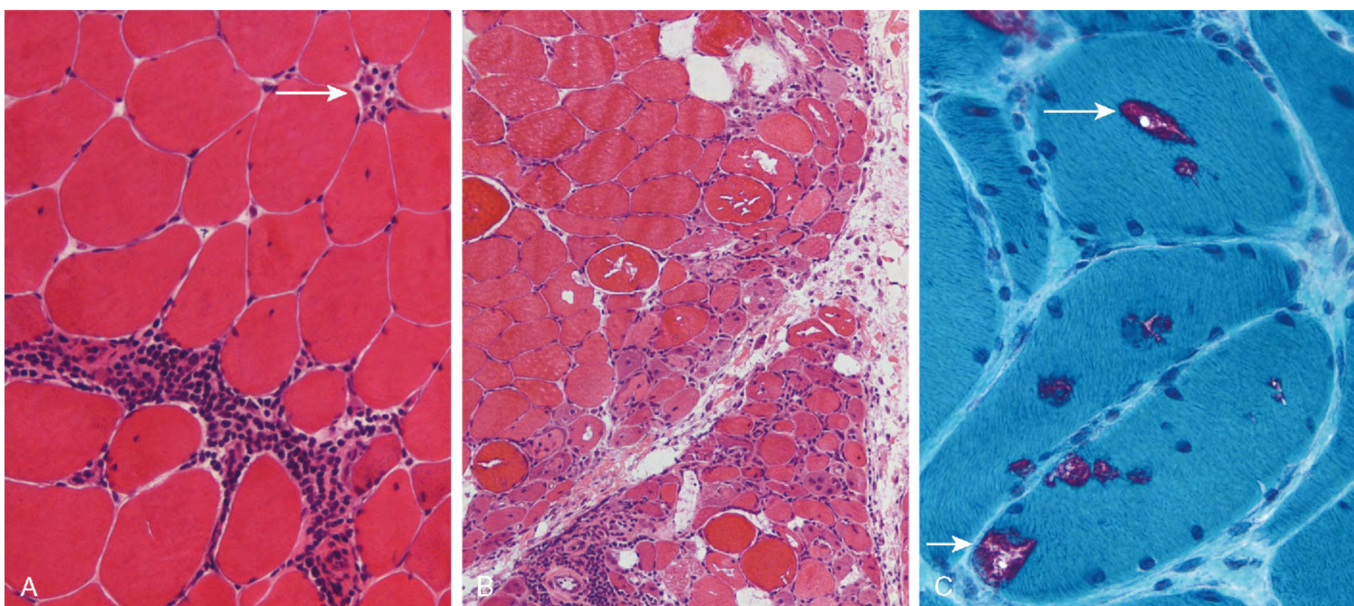


Figura 21-6 Miopatias inflamatórias. **A,** A polimiosite é caracterizada por infiltrados inflamatórios endomisiais e necrose das fibras musculares (*seta*). **B,** A dermatomiosite frequentemente apresenta proeminente atrofia perifascicular e parasseptal. **C,** Miosite de corpos de inclusão, mostrando fibras musculares que contêm vacúolos marginados (*setas*). Coloração de tricrômico de Gomori modificado.

Miopatias Tóxicas

Vários insultos podem causar lesão muscular tóxica, incluindo fatores intrínsecos (p. ex., tiroxina) e fatores extrínsecos (p. ex., intoxicação aguda por álcool, várias drogas).

- A *miopatia tireotóxica* pode assumir a forma de fraqueza muscular proximal aguda ou crônica e ser a primeira indicação de tireotoxicose. Os achados histológicos incluem necrose e regeneração das fibras musculares.
- A *miopatia por etanol* ocorre após um episódio de consumo excessivo de álcool. O grau de rabdomiólise pode ser severo, às vezes levando a uma insuficiência renal aguda secundária à mioglobinúria. Os pacientes usualmente se queixam de dor muscular aguda, a qual pode ser generalizada ou confinada a um único grupo muscular. Sob o ponto de vista microscópico, há edema, necrose e regeneração das fibras musculares.
- A *miopatia por drogas* pode ser produzida por uma variedade de agentes. Atualmente, as drogas mais comumente implicadas são aquelas que pertencem à família da estatina. Os músculos afetados mostram evidências de lesão miopática, usualmente sem componente inflamatório.

RESUMO

Doenças do Tecido Muscular Estriado Esquelético

- A função do tecido muscular estriado esquelético pode ser prejudicada de forma secundária devido a problemas com a inervação muscular ou por miopatia primária que pode ser hereditária ou adquirida.
- As formas genéticas de miopatia entram em vários fenótipos clínicos bastante distintos, incluindo distrofia muscular, miopatia congênita e distrofia muscular congênita.
- As distrofinopatias são doenças ligadas ao cromossoma X causadas por mutações no gene da distrofina e rompimento do complexo distrofina-glicoproteína. Dependendo do tipo de mutação, a doença pode ser severa, tal como a distrofia muscular de Duchenne, ou leve (p. ex., distrofia de Becker).
- As miopatias adquiridas têm diversas causas, incluindo inflamação e exposição a substâncias tóxicas.

TUMORES DAS BAINHAS DOS NERVOS PERIFÉRICOS

Vários diferentes tumores surgem a partir dos nervos periféricos. Tais tumores podem se manifestar como massas de tecido mole ou com dor ou perda de função relacionada à compressão sobre os nervos ou sobre outras estruturas circunjacentes. Na maioria dos tumores de nervos, as células neoplásicas mostram evidências de diferenciação de células de Schwann. Esses tumores usualmente ocorrem em adultos e incluem variantes tanto benignas como malignas. Um importante aspecto é sua frequente associação com as síndromes tumorais familiares caracterizadas como neurofibromatose do tipo 1 (NF1) e neurofibromatose do tipo 2 (NF2). Os tumores com diferenciação de tecido muscular estriado esquelético também ocorrem; eles são discutidos no Capítulo 20, juntamente com outros tumores de tecidos moles.

Schwannomas e Neurofibromatose do Tipo 2

Os schwannomas são tumores encapsulados benignos que podem ocorrer em tecidos moles, órgãos internos ou raízes de nervos espinhais. O nervo craniano mais comumente afetado é a porção vestibular do oitavo nervo. Os tumores que se originam a partir de uma raiz nervosa ou do nervo vestibular podem estar associados a sintomas relacionados à compressão da raiz nervosa, a qual inclui perda de audição no caso de schwannomas vestibulares.

A maioria dos schwannomas é esporádica, mas cerca de 10% estão associados à neurofibromatose familiar do tipo 2. Pacientes com NF2 estão em risco de desenvolver schwannomas múltiplos, meningeomas e ependimomas (estes últimos descritos no Capítulo 22). A presença de schwannomas vestibulares bilaterais é uma marca registrada do NF2. Os pacientes afetados

portam a perda dominante de função devido a uma mutação do gene Merlin no cromossoma 22. Merlin é uma proteína do citoesqueleto que atua como supressor de tumores por facilitar a inibição por contato mediada pela E-caderina (Capítulo 5). É de se notar que a expressão do Merlin é também prejudicada em schwannomas esporádicos. Apesar do nome da síndrome, os neurofibromas não são uma característica da NF2. A schwannomatose é uma doença familiar associada a múltiplos schwannomas, na qual os schwannomas vestibulares estão ausentes. Alguns casos têm sido recentemente associados a mutações de perda de função em um gene supressor de tumores no cromossoma 22 que codifica uma proteína que regula a estrutura da cromatina.

MORFOLOGIA

À inspeção macroscópica, a maioria dos schwannomas aparece como massas circunscritas contíguas a um nervo adjacente. Ao exame microscópico, esses tumores frequentemente apresentam uma mistura de áreas densas e frouxas referidas como áreas Antoni A e B, respectivamente (Fig. 21-7, A e B). Elas são constituídas por uma proliferação uniforme de células de Schwann neoplásicas. Nas densas áreas Antoni A, delicadas células fusiformes com núcleos proeminentes estão organizadas em fascículos entrecruzados. Essas células frequentemente se alinham de modo a formar paliçadas nucleares, resultando em faixas alternadas de áreas nucleares e anucleares chamadas de corpos de Verocay. Os axônios estão largamente excluídos do tumor. Vasos de paredes espessas hialinizados frequentemente estão presentes. Hemorragia e alterações císticas também são observadas, às vezes.

Neurofibromas

Os neurofibromas são tumores benignos de bainhas de nervos. Três importantes subtipos são reconhecidos:

- Os *neurofibromas cutâneos localizados* se originam como tumores nodulares ou polipoides superficiais. Eles ocorrem como lesões esporádicas solitárias ou lesões frequentemente múltiplas no contexto da neurofibromatose do tipo 1 (NF1).

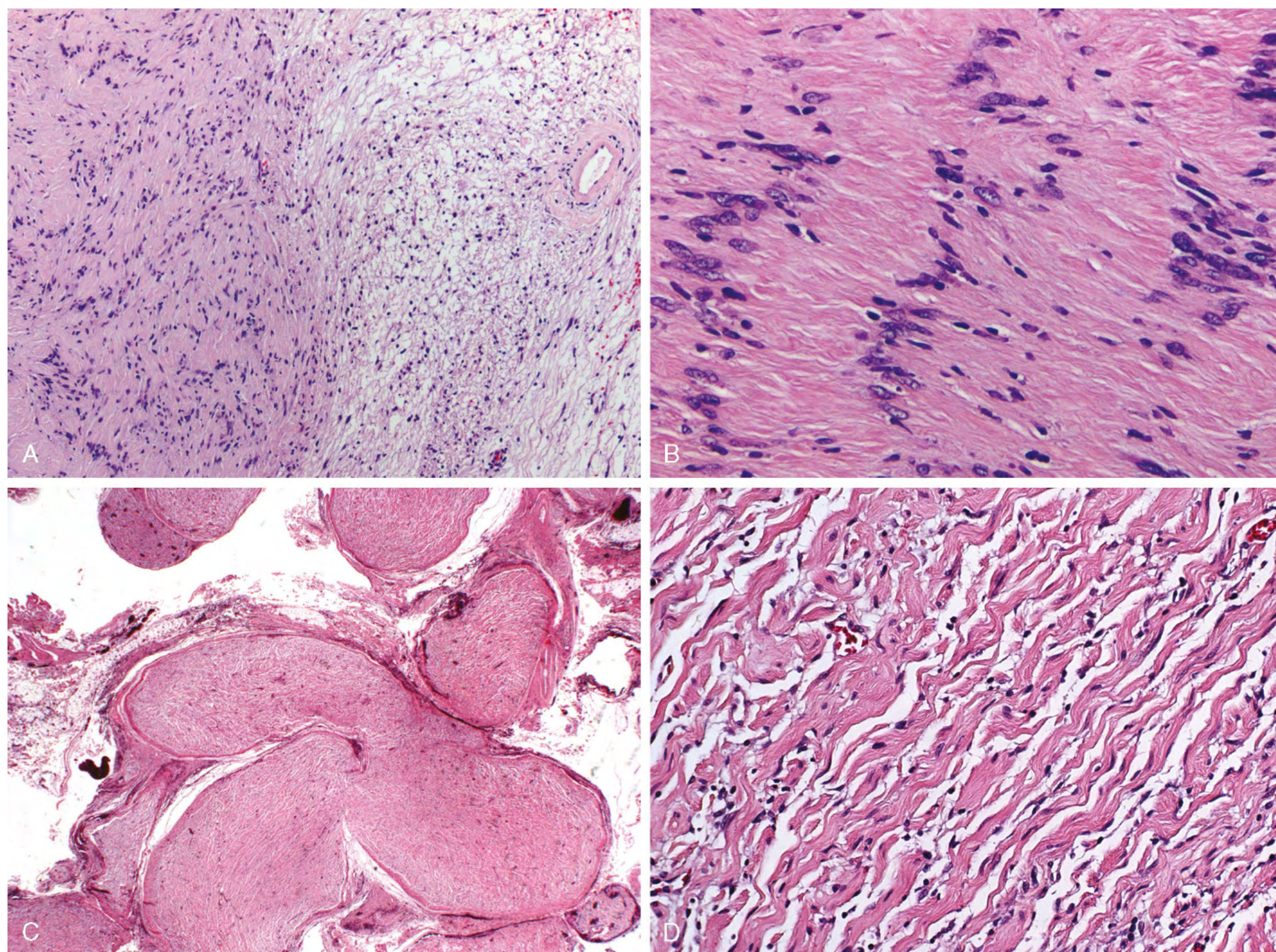


Figura 21-7 Schwannoma e neurofibroma plexiforme. **A** e **B,** Schwannoma. Conforme visto em **A,** os schwannomas frequentemente contêm áreas Antoni A densas e em tonalidade rosada (*à esquerda*) e áreas Antoni B frouxas e palidamente coradas (*à direita*), além de vasos sanguíneos hialinizados (à direita). **B,** Área Antoni A com os núcleos de células tumorais alinhados em fileiras em paliçadas. **C** e **D,** Neurofibroma plexiforme. Múltiplos fascículos nervosos estão expandidos por células tumorais infiltrantes **(C)**, as quais em maior aumento **(D)** são vistas como consistindo em células delicadamente fusiformes misturadas a feixes ondulados de colágeno, semelhantes a cenoura ralada.

- Os *neurofibromas plexiformes* crescem difusamente dentro dos confins de um nervo ou de um plexo nervoso. A enucleação cirúrgica de tais lesões é, consequentemente, difícil e muitas vezes associada a deficiências neurológicas duradouras. Os neurofibromas plexiformes são virtualmente patognomônicos para a NF1 (discutida adiante). Ao contrário de outros tumores benignos de bainhas de nervos, esses tumores estão associados a um risco pequeno, porém real, de transformação maligna.
- Os *neurofibromas difusos* são proliferações infiltrativas que podem assumir a forma de grandes massas subcutâneas desfigurantes. Eles também estão frequentemente associados à NF1.

MORFOLOGIA

Ao contrário dos schwannomas, os neurofibromas não são encapsulados. Eles podem aparecer circunscritos, como nos **neurofibromas cutâneos localizados**, ou exibir um padrão de crescimento infiltrativo difuso. Também em contraste com os schwannomas, as células de Schwann neoplásicas no neurofibroma estão misturadas com outros tipos celulares, incluindo mastócitos, células semelhantes a fibroblastos e células semelhantes a células do perineuro. Como resultado, o padrão de crescimento celular do neurofibroma é mais casual do que o dos schwannomas. O estroma de fundo frequentemente contém frouxos feixes ondulados de colágeno, mas também pode ser mixoide ou conter feixes densos de colágeno (Fig. 21-7, D). Os **neurofibromas plexiformes** envolvem múltiplos fascículos de nervos individuais afetados (Fig. 21-7, C). Os axônios residuais são encontrados embebidos em meio à proliferação de células de Schwann neoplásicas difusas, as quais expandem os fascículos enquanto deixam o perineuro intacto. Os **neurofibromas difusos** mostram um extenso padrão de crescimento infiltrativo no interior da derme da pele e do tecido subcutâneo.

Tumores Malignos das Bainhas dos Nervos Periféricos

Os tumores malignos das bainhas dos nervos periféricos são neoplasias vistas em adultos que tipicamente mostram evidências de derivação de células de Schwann e, às vezes, clara origem a partir de um nervo. Eles podem surgir a partir da transformação de um neurofibroma, usualmente do tipo plexiforme. Cerca de metade de tais tumores surge em pacientes com NF1, e 3-10% de todos os pacientes com NF1 desenvolvem um tumor maligno de bainha de nervo durante a vida.

MORFOLOGIA

Tumores malignos de bainhas de nervos se manifestam como grandes massas de tecido mole mal definidas. Ao exame histológico, esses tumores são altamente celularizados e exibem aspectos de evidente malignidade, incluindo anaplasia, necrose, padrão de crescimento infiltrativo, pleomorfismo e alta atividade proliferativa. A vista em pequeno aumento frequentemente mostra áreas alternadas de alta e baixa celularidade que resultam em aparência descrita como "semelhante a mármore". Também frequentemente vistas são as áreas perivasculares de densidade celular aumentada.

Neurofibromatose do Tipo I

A NF1 é uma doença autossômica dominante causada por mutações na neurofibromina, um supressor de tumores codificado no braço longo do cromossoma 17 (17q). A neurofibromina é um regulador negativo da potente oncoproteína Ras (Capítulo 5). O dano à função da neurofibromina e a hiperatividade de Ras parecem ser um aspecto cardinal de tumores associados à NF1. Como seria antecipado para um gene supressor de tumores, o alelo normal único da neurofibromina é mutado ou silenciado em tumores que surgem no contexto da NF1, os quais incluem os neurofibromas de todos os três tipos principais, tumores malignos de bainhas de nervos, gliomas ópticos e outros tumores gliais. Além disso, pacientes com NF1 exibem incapacidade de aprendizagem, convulsões, anormalidades do esqueleto, anormalidades vasculares com estenoses arteriais, nódulos pigmentados da íris (*nódulos de Lisch*) e lesões cutâneas pigmentadas (sardas axilares e manchas café com leite) em vários graus.

Neuroma Traumático

O neuroma traumático é uma proliferação não neoplásica associada à lesão prévia de um nervo. Lesões que levam à transecção de axônios ativam um programa de regeneração (Fig. 21-1), caracterizado por brotamentos e alongamento de prolongamentos a partir dos cotos axonais proximais. Com lesões severas que rompem a bainha perineural, esses novos prolongamentos podem "perder" seu alvo, a extremidade distal do nervo seccionado. Os prolongamentos axonais em alongamento e direcionados de forma errada podem induzir uma reação proliferativa das células de Schwann, levando à formação de um nódulo localizado doloroso que consiste em uma mistura desordenada de axônios, células de Schwann e tecido conjuntivo.

RESUMO

Tumores das Bainhas dos Nervos Periféricos

- Na maioria dos tumores das bainhas dos nervos, as células neoplásicas mostram evidências de diferenciação de células de Schwann.
- Os tumores das bainhas dos nervos são importantes aspectos das síndromes tumorais familiares conhecidas como neurofibromatose do tipo 1 (NF1) e neurofibromatose do tipo 2 (NF2).
- Os schwannomas e neurofibromas são tumores benignos de bainhas de nervos.
- Os schwannomas são tumores circunscritos, usualmente encapsulados, contíguos ao nervo de origem e uma característica da NF2.
- Os neurofibromas podem se manifestar como nódulo subcutâneo esporádico, como uma grande lesão de tecido mole mal definida ou como uma proliferação dentro de um nervo. Os neurofibromas estão associados à NF1.
- Cerca de 50% dos tumores malignos de bainhas de nervos ocorrem de novo em pessoas normais, enquanto o restante surge a partir da transformação maligna de um neurofibroma preexistente associado à NF1.

BIBLIOGRAFIA

Amato AA, Barohn RJ: Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 80:1060, 2009. *[Review of idiopathic inflammatory myopathies focused especially on clinical features and therapy.]*

Briemberg HR: Peripheral nerve complications of medical disease. Semin Neurol 29:124, 2009. *[Review of the ways medical diseases including diabetes, connective tissue diseases, cancer, and infections affect peripheral nerves.]*

Dalakas MC: Inflammatory muscle diseases: a critical review on pathogenesis and therapies. Curr Opin Pharmacol 10:346, 2010. *[Discussion of current concepts on the pathophysiology of idiopathic inflammatory myopathies.]*

Finsterer J, Stollberger C: Primary myopathies and the heart. Scand Cardiovasc J 42:9, 2008. *[Review of inherited myopathies with focus on associated cardiac involvement.]*

Gorson KC: Vasculitic neuropathies: an update. Neurologist 13:12, 2007. *[A good review of peripheral nerve disease with vasculitis.]*

Greenberg SA: Inflammatory myopathies: disease mechanisms. Curr Opin Neurol 22:516, 2009. *[Discussion of current concepts on the pathophysiology of idiopathic inflammatory myopathies.]*

Habib AA, Brannagan TH III: Therapeutic strategies for diabetic neuropathy. Curr Neurol Neurosci Rep 10:92, 2010. *[Review focused especially on clinical features and therapy of diabetic neuropathy.]*

Hewer E, Goebel HH: Myopathology of non-infectious inflammatory myopathies—the current status. Pathol Res Pract 204:609, 2008. *[Review focused on the pathologic features of inflammatory myopathies.]*

Klopstock T: Drug-induced myopathies. Curr Opin Neurol 21:590, 2008. *[Review focused especially on the effects of statins and nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors for HIV infection/AIDS.]*

Mahadeva B, Phillips LH, Juel VC: Autoimmune disorders of neuromuscular transmission. Semin Neurol 28:212, 2008. *[Review of myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome.]*

McClatchey AI: Neurofibromatosis. Annu Rev Pathol 2:191, 2007. *[Review of features that distinguish neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis, with a focus on the genetics.]*

Nelson SF, Crosbie RH, Miceli MC, et al: Emerging genetic therapies to treat Duchenne muscular dystrophy. Curr Opin Neurol 22:532, 2009. *[Good review of recent developments in the search for new therapies.]*

North K: What's new in congenital myopathies? Neuromuscul Disord 18:433, 2008. *[Review on new developments in congenital myopathies.]*

Obrosova IG: Diabetes and the peripheral nerve. Biochim Biophys Acta 1792:931, 2009. *[Detailed discussion of the pathophysiology of diabetic neuropathy.]*

Silberman J, Lonial S: Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. Hematol Oncol 26:55, 2008. *[Review of the ways in which peripheral nerve diseases are related to plasma cell disorders and the chemotherapies used in their treatment.]*

van Adel BA, Tarnopolsky MA: Metabolic myopathies: update 2009. J Clin Neuromuscul Dis 10:97, 2009. *[Review of metabolic myopathies.]*

Página deixada intencionalmente em branco

CAPÍTULO

22 Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

Os transtornos degenerativos, inflamatórios, infecciosos e neoplásicos do sistema nervoso central (SNC) são algumas das doenças mais graves da espécie humana. A patologia dessas doenças possui muitas características que refletem as propriedades únicas do SNC. Na verdade, o diagnóstico e a análise dos transtornos do SNC requerem conhecimentos especializados, uma percepção que levou à criação do campo da neuropatologia.

PADRÕES DE LESÃO NO SISTEMA NERVOSO

As células do sistema nervoso respondem a várias formas de lesão com alterações morfológicas distintas.

MORFOLOGIA

Características da Lesão Neuronal. Em resposta à lesão, ocorre uma série de alterações nos neurônios e em seus processos (axônios e dendritos). Dentro de 12 horas de um evento hipóxico-isquêmico irreversível, a lesão neuronal aguda se torna evidente na coloração de hematoxilina e eosina (H&E; Fig. 22-1, A). Há encolhimento do corpo celular, picnose do núcleo, desaparecimento do nucléolo e perda da substância de Nissl, com intensa eosinofilia do citoplasma ("neurônios vermelhos"). Muitas vezes, o núcleo assume a forma angulada do corpo celular encolhido. Os axônios lesionados sofrem tumefação e exibem perturbação do transporte axonal. Os inchaços (**esferoides**) podem ser reconhecidos na coloração de H&E (Fig. 22-1, B) e ser realçados pela coloração pela prata ou imuno-histoquímica. A lesão axonal também leva a aumento e arredondamento do corpo celular, deslocamento periférico do núcleo, aumento do nucléolo e dispersão periférica da substância de Nissl (**cromatólise central;** Fig. 22-1, C). Além disso, as lesões agudas resultam tipicamente na quebra da barreira sangue-cérebro e em graus variáveis de edema cerebral.

Muitas doenças neurodegenerativas estão associadas com inclusões intracelulares específicas (p. ex., corpos de Lewis na doença de Parkinson e novelos na doença de Alzheimer), também descritos adiante. Os vírus patogênicos também podem formar inclusões nos neurônios, exatamente como fazem em outras células do corpo. Em algumas doenças neurodegenerativas, os processos neuronais também podem se tornar espessados e tortuosos, sendo chamados de **neurites distróficas**. Com a idade, os neurônios também acumulam lipídeos complexos (**lipofuscina**) em seu citoplasma e lisossomos.

Astrócitos na Lesão e Reparação. Os astrócitos são as principais células responsáveis pelo reparo e formação de cicatriz no cérebro, um processo chamado **gliose**. Em resposta à lesão, os astrócitos se submetem a hipertrofia e hiperplasia.

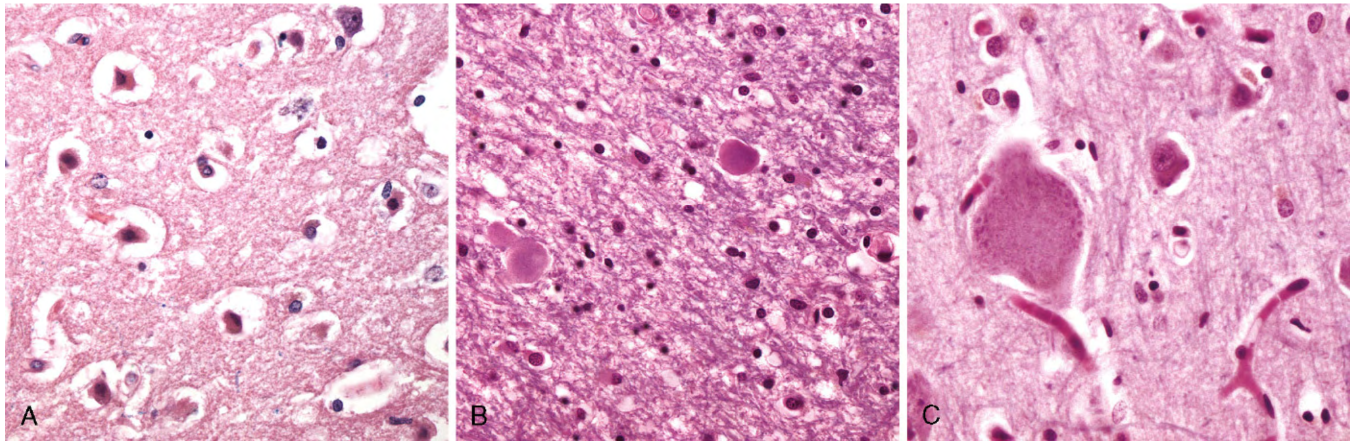


Figura 22-1 Padrões de lesão neuronal. **A,** Lesão hipóxico-isquêmica aguda no córtex cerebral, onde os corpos celulares individuais são encolhidos junto com seus núcleos. Também são corados proeminentemente pela eosina ("neurônios vermelhos"). **B,** Esferoides axonais também são visíveis como inchaços bulbosos nos pontos de ruptura ou transporte axonal alterado. **C,** Com a lesão axonal pode haver inchaço do corpo celular e dispersão periférica da substância de Nissl, chamada de cromatólise.

O núcleo aumenta e se torna vesicular, e o nucléolo se torna proeminente. O antes escasso citoplasma se expande e assume um matiz rosa brilhante, e a célula estende vários processos robustos ramificados (**astrócito gemistocítico**). Ao contrário de outros lugares do corpo, os fibroblastos participam até certo ponto da cicatrização após a lesão cerebral, exceto em contextos específicos (trauma cerebral penetrante ou em torno de abscessos). Na gliose de longa data, o citoplasma dos astrócitos reativos diminui de tamanho e os processos celulares se tornam mais fortemente entrelaçados (**astrócitos fibrilares**). As **fibras de Rosenthal** consistem em agregados de proteína eosinofílica espessos, alongados e brilhantes encontrados nos processos astrocíticos na gliose crônica e em alguns gliomas de baixo grau.

Alterações em Outros Tipos Celulares. Os **oligodendrócitos**, que produzem mielina, exibem um espectro limitado de alterações morfológicas específicas em resposta a várias lesões. Na leucoencefalopatia multifocal progressiva, as inclusões virais podem ser observadas nos oligodendrócitos, com núcleo manchado, aumentado e de aspecto homogêneo.

As **células da micróglia** são células derivadas da medula óssea que funcionam como fagócitos residentes do SNC. Quando ativadas por lesão tecidual, infecção ou trauma, elas proliferam e se tornam mais proeminentes histologicamente. As células da micróglia tomam a aparência de macrófagos ativados nas áreas de desmielinização, organização de infarto ou hemorragia; em outros contextos, como neurossífilis ou outras infecções, elas desenvolvem núcleos alongados (**célula nuclear em bastão**). Os agregados de células da micróglia alongadas nos locais de lesão tecidual se chamam **nódulos microgliais**. Coleções similares podem ser encontradas em torno dos neurônios lesionados, fagocitando-os (**neuronofagia**).

As **células ependimárias** revestem o sistema ventricular e o canal central da medula espinhal. Certos patógenos, particularmente o citomegalovírus (CMV), podem produzir lesão ependimária extensa com inclusões virais típicas. O **plexo coroide** é contínuo ao epêndima, e sua cobertura epitelial especializada é responsável pela secreção do líquido cérebro-espinhal (LCR).

EDEMA, HERNIAÇÃO E HIDROCEFALIA

O cérebro e a medula espinhal existem dentro do crânio e do canal espinhal protetor e rígido, com os nervos e vasos sanguíneos passando através dos forames específicos. A vantagem de abrigar o delicado SNC dentro desse ambiente protetor é óbvia, mas esse arranjo deixa pouco espaço para a expansão parenquimatosa cerebral nos estados de doença. Os transtornos que podem causar aumentos perigosos no volume cerebral dentro do espaço fixo do crânio incluem edema cerebral generalizado, hidrocefalia e lesões de massa, como os tumores.

Edema Cerebral

O edema cerebral é o acúmulo de fluido em excesso dentro do parênquima cerebral. Existem dois tipos, que muitas vezes ocorrem juntos, particularmente após a lesão generalizada.

- O *edema vasogênico* ocorre quando a integridade da barreira hematoencefálica normal é rompida, permitindo que o fluido se desloque do compartimento vascular para os espaços extracelulares do cérebro. O edema vasogênico pode ser localizado (p. ex., aumento da permeabilidade vascular devido a inflamação ou nos tumores) ou generalizado.
- O *edema citotóxico* é um aumento no fluido intracelular secundário à lesão neuronal e da membrana da célula glial, como poderia se seguir ao traumatismo hipóxico-isquêmico generalizado ou após a exposição a algumas toxinas.

O cérebro edematoso é mais macio do que o normal e muitas vezes parece "sobrecarregar" a abóbada craniana. No edema generalizado, os giros são achatados, os sulcos intervenientes são reduzidos e as cavidades ventriculares são comprimidas (Fig. 22-2).

Hidrocefalia

Após ter sido produzido pelo plexo coroide dentro dos ventrículos, o LCR circula pelo sistema ventricular e escoa através dos forames de Luschka e Magendie para dentro do espaço subaracnóideo, onde é absorvido pelas granulações aracnóideas.

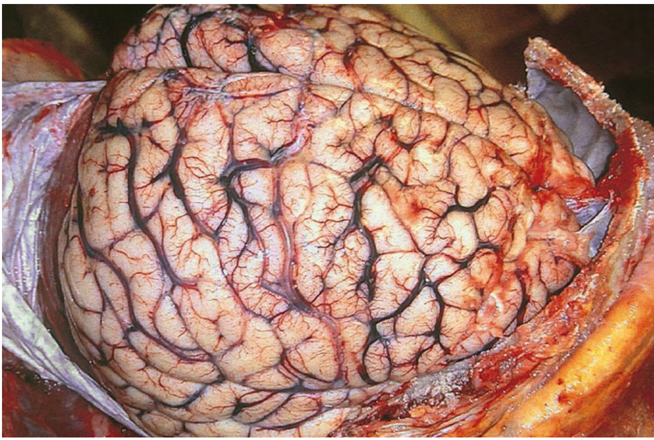


Figura 22-2 Edema cerebral. As superfícies dos giros são achatadas em consequência da compressão do cérebro em expansão pela dura-máter e pela superfície interna do crânio. Tais alterações estão associadas a aumento perigoso na pressão intracraniana.

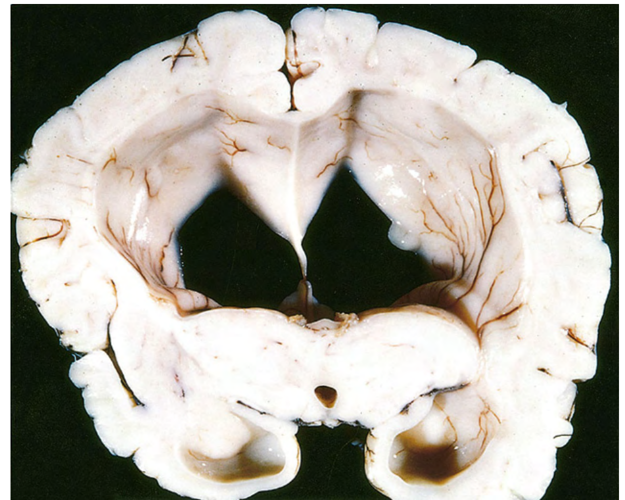


Figura 22-3 Hidrocefalia. Ventrículos laterais dilatados vistos em uma seção coronal através do mesotálamo.

O equilíbrio entre as taxas de geração e reabsorção regula o volume do LCR.

Hidrocefalia se refere ao acúmulo de LCR excessivo dentro do sistema ventricular. Na maioria das vezes, o transtorno é consequência de prejuízos no escoamento ou na absorção; a superprodução de LCR vista com frequência nos tumores do plexo coroide apenas raramente causa hidrocefalia. Se houver um obstáculo localizado ao escoamento do LCR dentro do sistema ventricular, uma porção dos ventrículos aumenta enquanto o restante permanece como está. Esse padrão é classificado como *hidrocefalia não comunicante*, sendo causado com mais frequência por massas que obstruem o forame de Monro ou comprimem o aqueduto cerebral. Na *hidrocefalia comunicante*, todo o sistema ventricular é aumentado, sendo causada normalmente pela redução da absorção do LCR.

Se a hidrocefalia se desenvolver na infância, antes do fechamento das suturas cranianas, a cabeça aumenta. Depois que as estruturas se fundirem, a hidrocefalia causa expansão ventricular e aumenta a pressão intracraniana, mas sem qualquer mudança na circunferência da cabeça (Fig. 22-3). Ao contrário desses estados, nos quais o aumento do volume de LCR é o processo primário, um aumento compensatório no volume do LCR também pode se seguir à perda do parênquima cerebral (*hidrocefalia ex-vácuo*), assim como após os infartos ou com as doenças degenerativas.

Herniação

Quando o volume de tecido e fluido dentro do crânio aumenta além do limite permitido pela compressão das veias e pelo deslocamento do LCR, a pressão intracraniana aumenta. A abóbada craniana é subdividida por pregas durais rígidas (foice e tentório), e uma expansão focal do cérebro o desloca em relação a essas duas partições. Se a expansão for suficientemente grande, ocorre herniação. A herniação costuma levar a "beliscadura" e comprometimento vascular do tecido comprimido, produzindo infarto, mais inchaço e posterior herniação. Existem três tipos principais de herniação (Fig. 22-4):

- A herniação *subfalcina* (*cingulada*) ocorre quando a expansão unilateral ou assimétrica de um hemisfério cerebral desloca o giro cingulado sob a borda da foice. Isso pode estar associado com a compressão da artéria cerebral anterior.
- A herniação *transtentorial* (*uncinada*) ocorre quando o aspecto medial do lobo temporal é comprimido contra a margem livre do tentório. Enquanto o lobo temporal é deslocado, o terceiro nervo craniano é comprometido, resultando em dilatação pupilar e prejuízo dos movimentos oculares no lado da lesão ("pupila dilatada"). A artéria cerebral posterior também pode estar comprimida, resultando em lesão isquêmica ao tecido abastecido por esse vaso, incluindo o córtex visual primário. Se a quantidade de lobo temporal deslocado for grande o bastante, a pressão sobre o mesencéfalo pode comprimir o pedúnculo cerebral contralateral contra o tentório, resultando

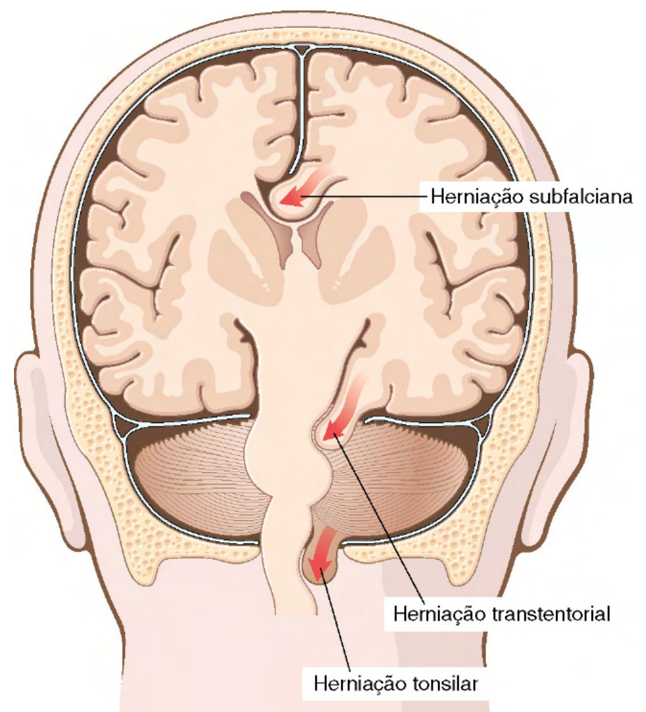


Figura 22-4 Síndrome de herniação. O deslocamento do parênquima cerebral através das barreiras fixas pode ser subfalciano, transtentorial ou tonsilar (para dentro do buraco occipital).

em hemiparesia ipsilateral ao lado da herniação (suposto sinal de localização falsa). A compressão do pedúnculo cria uma deformação conhecida como entalhe de Kernohan. A progressão da herniação transtentorial costuma ser acompanhada por hemorragias lineares ou em forma de chama no mesencéfalo e na ponte, chamadas *hemorragias de Duret* (Fig. 22-5). Essas lesões costumam ocorrer na linha média e nas regiões paramedianas; acredita-se que resultem da laceração das veias e artérias penetrantes que abastecem o tronco encefálico superior.

- A herniação *tonsilar* se refere ao deslocamento das amídalas cerebelares através do buraco occipital. Esse tipo de herniação é fatal, pois causa compressão do tronco encefálico e compromete os centros respiratório e cardíaco vitais na medula.

RESUMO

Edema, Herniação e Hidrocefalia

- Edema cerebral é o acúmulo de excesso de fluido dentro do parênquima cerebral. A hidrocefalia é definida como um aumento no volume de LCR dentro de todo ou parte do sistema ventricular.
- O aumento no volume cerebral (em consequência do aumento de volume de LCR, edema, hemorragia ou tumor) aumenta a pressão dentro da capacidade fixa do crânio.
- O aumento na pressão pode danificar o cérebro, diminuindo a perfusão ou deslocando o tecido através das partições durais dentro do crânio ou através das aberturas no crânio (herniações).

DOENÇAS CEREBROVASCULARES

As doenças cerebrovasculares — a ampla categoria de transtornos cerebrais causados por processos patológicos que envolvem os vasos sanguíneos — constituem uma causa importante de morte no mundo desenvolvido e são a causa mais prevalente de morbidade neurológica. Os três mecanismos patogênicos principais são (1) oclusão trombótica, (2) oclusão embólica e (3) ruptura vascular. Acidente vascular cerebral (AVC) é a designação clínica aplicada a todas essas condições quando os sintomas começam de forma aguda. A trombose e a embolia têm consequências similares para o cérebro: a perda de oxigênio e dos substratos metabólicos, resultando no infarto e na lesão isquêmica das regiões abastecidas pelo vaso afetado. Ocorre globalmente uma lesão similar quando há perda completa da perfusão, hipoxemia grave (p. ex., choque hipovolêmico) ou hipoglicemia profunda. A hemorragia acompanha a ruptura dos vasos e leva ao dano tecidual direto, bem como à lesão isquêmica secundária. A lesão vascular traumática é discutida separadamente no contexto do trauma.

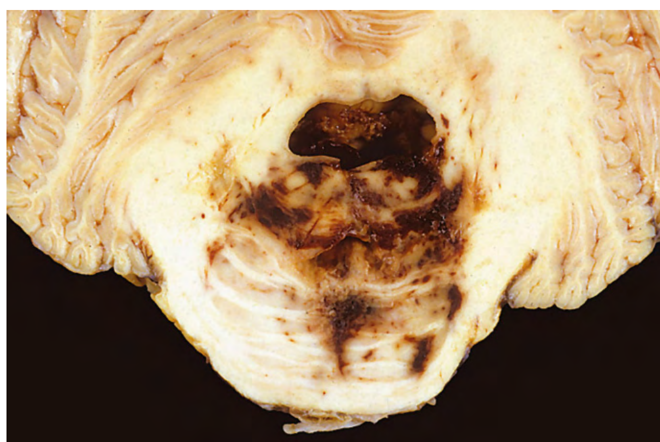


Figura 22-5 Hemorragia de Duret. À medida que o efeito de massa desloca o cérebro para baixo, há um rompimento dos vasos que entram na ponte ao longo da linha média, levando a hemorragia.

Hipóxia, Isquemia e Infarto

O cérebro é um tecido altamente dependente de oxigênio, que requer um suprimento contínuo de glicose e oxigênio do sangue. Embora constitua não mais do que 2% do peso corporal, o cérebro recebe 15% do débito cardíaco em repouso, sendo responsável por 20% do consumo de oxigênio corporal total. O escoamento do sangue cerebral permanece normalmente estável ao longo de ampla gama de pressão arterial e pressão intracraniana devido à autorregulação da resistência vascular. O cérebro pode ser privado de oxigênio por dois mecanismos gerais:

- *Hipóxia funcional,* causada por baixa pressão parcial de oxigênio (p. ex., grande altitude), *déficit* na capacidade de transporte do oxigênio (p. ex., anemia grave, envenenamento com monóxido de carbono) ou inibição do uso de oxigênio pelo tecido (p. ex., envenenamento com cianeto).
- *Isquemia transiente* ou *permanente*, devido à hipoperfusão tecidual que pode ser causada por hipotensão, obstrução vascular ou ambas.

Isquemia Cerebral Global

A lesão isquêmico-hipóxica amplamente disseminada pode ocorrer no contexto da hipotensão sistêmica grave, normalmente quando as pressões sistólicas ficam abaixo de 50 mmHg, como na parada cardíaca, choque e hipotensão grave. O resultado clínico varia com a gravidade e a duração da agressão. Quando a agressão é branda, pode haver apenas um estado de confusão pós-isquêmico transiente, com a eventual recuperação total. Os neurônios são mais suscetíveis à lesão hipóxica do que as células gliais, e os neurônios mais suscetíveis são as células piramidais do hipocampo, do neocórtex e das células de Purkinje do cerebelo. Em alguns indivíduos, até mesmo os eventos isquêmicos globais brandos ou transientes podem causar danos a essas áreas vulneráveis. Na isquemia cerebral global grave, ocorre a morte neuronal disseminada, independentemente da vulnerabilidade regional. Os pacientes que sobrevivem costumam continuar gravemente prejudicados neurologicamente e em estado vegetativo persistente. Outros pacientes satisfazem os critérios clínicos da chamada morte cerebral, incluindo a evidência de lesão cortical difusa (eletroencefalograma isoelétrico ou “plano”) e dano ao tronco encefálico, incluindo ausência de reflexos e estímulos respiratórios. Quando os pacientes com essa forma de lesão irreversível são mantidos em ventilação mecânica, o cérebro sofre gradualmente a autólise, resultando no conhecido “cérebro de respirador”.

MORFOLOGIA

No contexto da isquemia global, o cérebro fica inchado, com giros largos e sulcos estreitos. A superfície de corte exibe uma demarcação pobre entre as substâncias cinzenta e branca. As alterações histopatológicas que acompanham a lesão isquêmica irreversível (infarto) são agrupadas em três categorias. As **alterações precoces**, que ocorrem 12-24 horas após a agressão, incluem a alteração aguda da célula neuronal (neurônios vermelhos; Fig. 22-1, A), caracterizada inicialmente pela microvacuolização, seguida por eosinofilia citoplasmática e posterior picnose nuclear e cariorrexe. Alterações similares ocorrem um pouco mais tarde nos astrócitos e oligodendrócitos. Depois disso, a reação ao dano tecidual começa com a infiltração pelos neutrófilos (Fig. 22-6, A). As **alterações subagudas**, que ocorrem em 24 horas a duas semanas, incluem necrose do tecido, influxo de macrófagos, proliferação vascular e gliose reativa (Fig. 22-6, B). O **reparo**, observado após duas semanas, se caracteriza pela remoção de todo o tecido necrótico, perda de estrutura organizada do SNC e gliose (Fig. 22-6, C). A distribuição da perda neuronal e da gliose no neocórtex é tipicamente não uniforme, com a preservação de algumas camadas e a devastação de outras — um padrão chamado necrose pseudolaminar.

Os **infartos de zonas limítrofes** (**"divisor de águas"**) são áreas de infarto em forma de cunha que ocorrem nas regiões do cérebro e da medula espinhal situadas nas porções mais distais dos territórios arteriais. São vistos normalmente após episódios hipotensivos. Nos hemisférios cerebrais, a zona limítrofe entre as distribuições da artéria cerebral anterior e média corre risco maior. O dano a essa região produz uma faixa de necrose sobre a convexidade cerebral, alguns centímetros lateral à fissura inter-hemisférica.

Isquemia Cerebral Focal

A oclusão arterial cerebral primeiro leva à isquemia focal e depois ao infarto na distribuição do vaso comprometido. Tamanho, localização, forma do infarto e grau do dano tecidual resultante podem ser modificados pelo fluxo sanguíneo colateral. Especificamente, o fluxo colateral através do círculo de Willis ou das anastomoses corticais-leptomeníngeas pode limitar o dano em algumas regiões. Por outro lado, há pouco escoamento colateral para as estruturas como o tálamo, os gânglios basais e a substância branca profunda, que é fornecido pelos vasos penetrantes profundos.

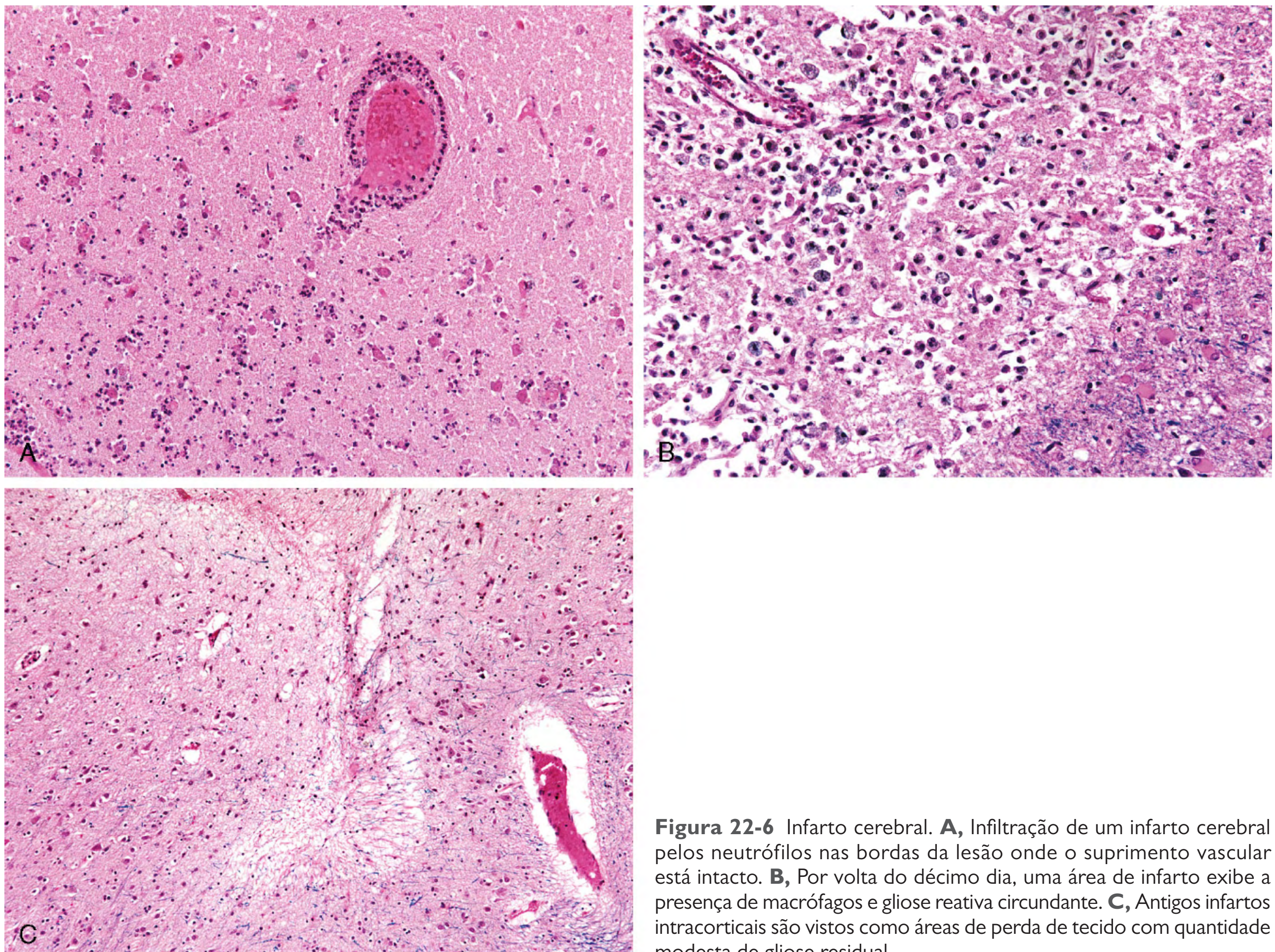


Figura 22-6 Infarto cerebral. **A,** Infiltração de um infarto cerebral pelos neutrófilos nas bordas da lesão onde o suprimento vascular está intacto. **B,** Por volta do décimo dia, uma área de infarto exibe a presença de macrófagos e gliose reativa circundante. **C,** Antigos infartos intracorticais são vistos como áreas de perda de tecido com quantidade modesta de gliose residual.

Os infartos *embólicos* são mais comuns do que os infartos decorrentes de *trombose*. Os trombos murais cardíacos são fonte frequente de embolia; a disfunção miocárdica, a doença valvular e a fibrilação atrial são fatores predisponentes importantes. A tromboembolia também surge nas artérias, mais frequentemente a partir das placas ateromatosas dentro das artérias carótidas ou do arco aórtico. Outras embolias de origem venosa atravessam para a circulação arterial através de defeitos cardíacos e se alojam no cérebro (embolismo paradoxal; ver o Capítulo 3); entre elas, temos a tromboembolia das veias profundas da perna e os êmbolos gordurosos, normalmente após o trauma ósseo. O território da artéria cerebral média, uma extensão direta da artéria carótida interna, é afetado mais frequentemente pelo infarto embólico. Os êmbolos tendem a se alojar onde os vasos se ramificam ou nas áreas de estenose, provocadas normalmente por *aterosclerose.*

As oclusões trombóticas que causam infartos cerebrais geralmente estão superpostas a placas ateroscleróticas; os locais comuns são a bifurcação carótida, a origem da artéria cerebral média e qualquer uma das extremidades da artéria basilar. Essas oclusões podem ser acompanhadas por extensão anterógrada e também por fragmentação do trombo e embolização distal.

Os infartos podem ser divididos em dois grupos gerais baseados na sua aparência macroscópica e radiológica correspondente (Fig. 22-7). Os *infartos não hemorrágicos* resultam de oclusões vasculares agudas e podem ser tratados com terapias trombolíticas, especialmente se forem identificados logo após a apresentação. Essa abordagem é contraindicada nos *infartos hemorrágicos*, que resultam da reperfusão do tecido isquêmico, através dos colaterais ou após a dissolução dos êmbolos, e muitas vezes produzem múltiplas (e às vezes confluentes) hemorragias petequiais (Fig. 22-7, A e B).

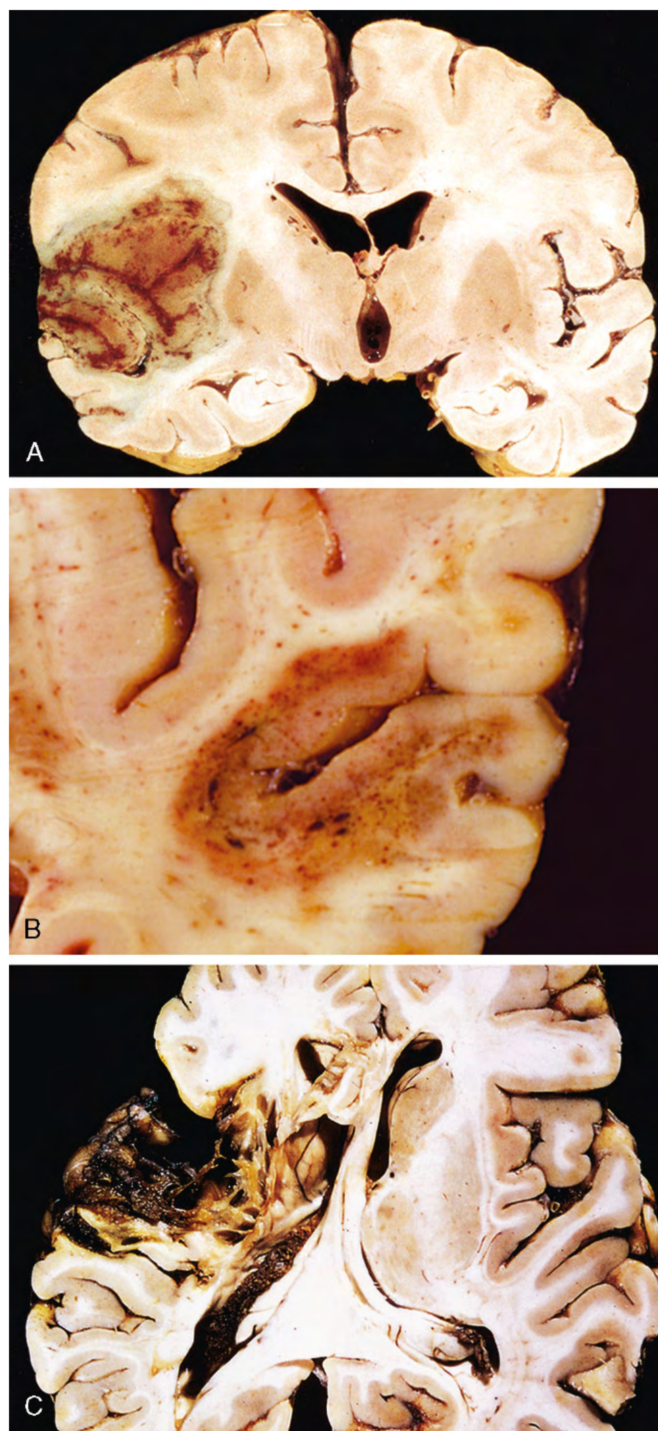


Figura 22-7 Infarto cerebral. **A,** Corte do cérebro exibindo uma região focalmente hemorrágica grande e colorida na distribuição esquerda da artéria cerebral média (infarto hemorrágico ou vermelho). **B,** Um infarto com hemorragias pontuais, consistente com lesão isquêmica-reperfusão, está presente no lobo temporal. **C,** Antigo infarto cístico exibe destruição do córtex e gliose circundante.

MORFOLOGIA

A aparência microscópica de um **infarto não hemorrágico** evolui ao longo do tempo. Durante as seis primeiras horas, o tecido tem aspecto inalterado, mas 48 horas depois o tecido se torna pálido, macio e entumescido. Do segundo ao décimo dia, o cérebro fica gelatinoso e friável, e a fronteira entre o tecido normal e anormal se torna mais distinta à medida que o edema se resolve no tecido viável adjacente. Do décimo dia à terceira semana, o tecido se liquefaz e acaba deixando uma cavidade cheia de líquido revestida por tecido cinzento escuro que se expande gradualmente à medida que o tecido morto é reabsorvido (Fig. 22-7, C).

Microscopicamente, a reação tecidual segue uma sequência característica. **Após as primeiras 12 horas**, a alteração neuronal isquêmica (neurônios vermelhos; Fig. 22-1, A) e o edema citotóxico e vasogênico predominam. As células endoteliais e gliais, principalmente os astrócitos, intumescem e as fibras mielinizadas começam a se desintegrar. Em **até 48 horas**, há alguma emigração neutrófila, seguida pelas células fagocitárias mononucleares durante as **2-3 semanas** subsequentes. Os macrófagos contendo mielina ou produtos da degradação dos eritrócitos podem persistir na lesão por meses até anos. À medida que o processo de fagocitose e liquefação avança, os astrócitos nas bordas da lesão aumentam progressivamente, se dividem e desenvolvem uma rede proeminente de extensões citoplasmáticas.

Após vários meses, o notável aumento nuclear e citoplasmático dos astrócitos regride. Na parede da cavidade, os processos de astrócitos formam uma densa rede de fibras gliais misturadas com novos capilares e algumas fibras de tecido conjuntivo perivascular. No córtex cerebral, a cavidade é delimitada a partir das meninges e do espaço subaracnóideo por uma camada gliótica de tecido, derivada da camada molecular do córtex. A pia e a aracnoide não são afetadas e não contribuem para o processo de cura.

A imagem microscópica e a evolução do **infarto hemorrágico** se comparam às do infarto isquêmico, com a adição do extravasamento e reabsorção sanguínea. Nas pessoas com coagulopatias, os infartos hemorrágicos podem estar associados aos hematomas intracerebrais extensos.

Hemorragia Intracraniana

As hemorragias dentro do cérebro estão associadas a (1) hipertensão e outras doenças que levam à lesão da parede vascular, (2) lesões estruturais, como as malformações arteriovenosas e cavernosas, e (3) tumores. As hemorragias subaracnóideas são causadas mais frequentemente por aneurismas rompidos, mas também ocorrem com outras malformações vasculares. As hemorragias subdurais ou peridurais geralmente estão associadas com trauma.

Hemorragia Parenquimatosa Cerebral Primária

As hemorragias intraparenquimatosas espontâneas (não traumáticas) são mais comuns da metade ao fim da vida adulta, com um pico de incidência por volta dos 60 anos de idade. A maioria se deve à ruptura de um pequeno vaso intraparenquimatoso. A hipertensão é a principal causa subjacente, e a hemorragia cerebral contribui para aproximadamente 15% das mortes entre as pessoas com hipertensão crônica. A hemorragia intracerebral pode ser clinicamente devastadora quando afeta grandes porções do cérebro e se estende para o sistema ventricular; alternativamente, ela pode afetar pequenas regiões e ser clinicamente silenciosa. As hemorragias intraparenquimatosas hipertensivas ocorrem tipicamente nos gânglios basais, tálamo, pontes e cerebelo (Fig. 22-8), com a localização e o tamanho do sangramento determinando as suas manifestações clínicas. Se uma pessoa sobreviver ao evento agudo, segue-se a resolução gradual do hematoma, às vezes com melhora clínica considerável.

MORFOLOGIA

As hemorragias agudas são caracterizadas pelo sangue extravasado que comprime o parênquima adjacente. Com o tempo, as hemorragias são convertidas em uma cavidade com borda de cor marrom. Ao exame microscópico, as lesões iniciais consistem em sangue coagulado circundado por tecido cerebral exibindo alterações neuronais e gliais anóxicas e também edema. No fim das contas, o edema se resolve, aparecem os macrófagos carregados de pigmento e lipídios, e a proliferação dos astrócitos reativos se torna visível na periferia da lesão. Os eventos celulares seguem o mesmo curso observado após o infarto cerebral.

Angiopatia Amiloide Cerebral

A angiopatia amiloide cerebral (AAC) é uma doença em que os peptídeos amiloidogênicos, tipicamente os mesmos encontrados na doença de Alzheimer (discutida adiante), se depositam nas paredes dos vasos meníngeos e corticais de médio e pequeno calibre. Os amiloides conferem aspecto rígido, similar a uma tubulação, e são vermelho-congo positivos. A deposição de amiloides enfraquece as paredes dos vasos e aumenta o risco de hemorragias, que têm distribuição diferente das associadas com a hipertensão. Especificamente, as hemorragias associadas à AAC ocorrem com frequência nos lobos do córtex cerebral (*hemorragias lobares*).

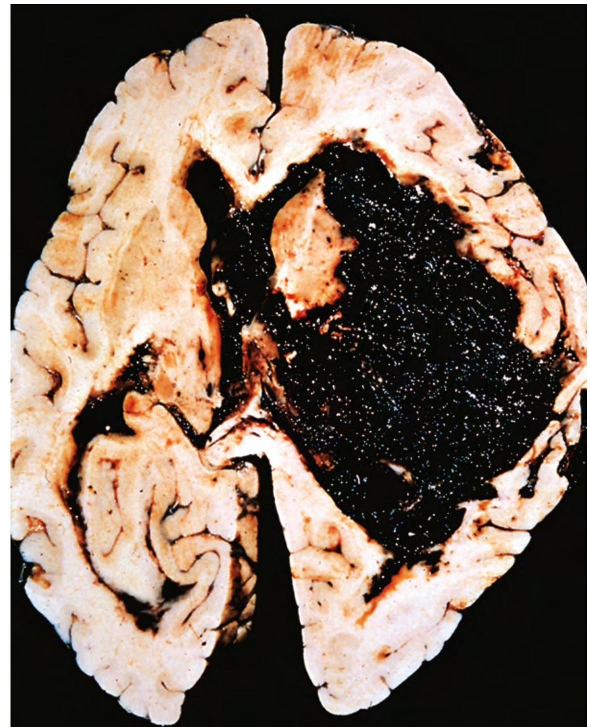


Figura 22-8 Hemorragia cerebral. Hemorragia hipertensiva maciça rompendo para um ventrículo lateral.

Hemorragia Subaracnóidea e Aneurismas Saculares

A causa mais frequente de hemorragia subaracnóidea não traumática clinicamente importante é a ruptura de um *aneurisma sacular* (ou *berry*). A hemorragia no espaço subaracnóideo também pode resultar de malformação vascular, trauma (geralmente associado a outros sinais de lesão), ruptura de uma hemorragia intracerebral no sistema ventricular, distúrbios hematológicos e tumores.

A ruptura pode ocorrer a qualquer momento, mas em cerca de um terço dos casos está associada a aumentos agudos na pressão intracraniana, tal como no esforço durante a defecação ou no orgasmo sexual. O sangue sob pressão arterial é forçado para dentro do espaço subaracnóideo, e o paciente é acometido de uma dor de cabeça súbita lancinante (descrita classicamente como a "pior dor de cabeça que eu já tive") e perde rapidamente a consciência. Cerca de 25-50% das pessoas afetadas morrem no primeiro sangramento, e os sangramentos recorrentes são comuns nos sobreviventes. Não é de surpreender que o prognóstico piore com cada episódio de sangramento.

Cerca de 90% dos aneurismas saculares ocorrem na circulação anterior perto dos principais pontos de ramificação arterial (Fig. 22-9); em 20-30% dos casos, há vários aneurismas. Embora, às vezes, sejam chamados de *congênitos*, eles não estão presentes ao nascimento, mas se desenvolvem com o passar do tempo devido a defeitos subjacentes nos vasos. Existe um risco maior de aneurismas nos pacientes com doença renal policística autossômica dominante (Capítulo 13), bem como nos pacientes com distúrbios genéticos das proteínas da matriz extracelular. Geralmente, em torno de 1,3% dos aneurismas sangram por ano, com a probabilidade de ruptura aumentando não linearmente com o tamanho. Por exemplo, os aneurismas maiores que 1 cm de diâmetro têm risco aproximado de 50% de sangramento por ano. No período inicial após uma hemorragia subaracnóidea, há

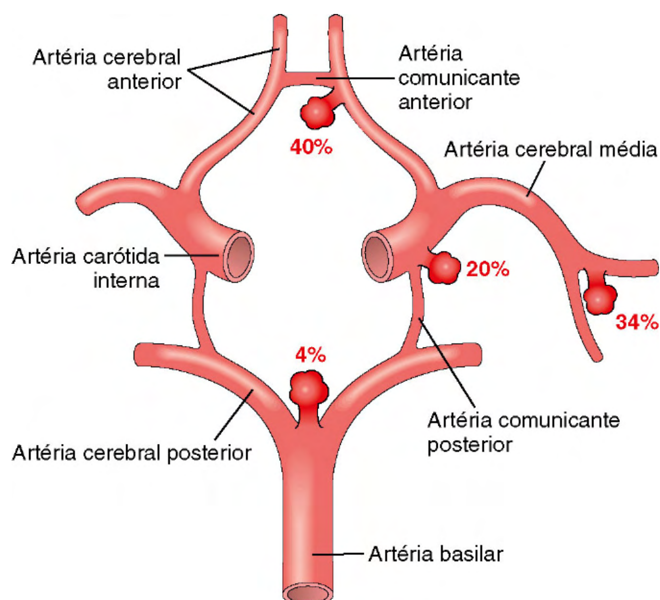


Figura 22-9 Locais comuns dos aneurismas saculares.

risco adicional de lesão isquêmica decorrente do vasoespasmo de outros vasos. A cicatrização e a fibrose meníngea, às vezes, obstruem o escoamento do LCR ou atrapalham a sua absorção, levando a hidrocefalia.

MORFOLOGIA

Um aneurisma sacular não rompido é uma bolsa de parede fina formada em uma artéria (Fig. 22-10). Além do colo do aneurisma, a parede muscular e a lâmina elástica íntima estão ausentes, de modo que o saco do aneurisma é revestido apenas pela íntima hialinizada espessa. A adventícia que reveste o saco é contínua com a da artéria principal. Normalmente, a ruptura ocorre no ápice do saco, liberando sangue para dentro do espaço subaracnóideo, para a substância do cérebro ou para ambos.

Além dos aneurismas saculares, os aneurismas ateroscleróticos, micóticos, traumáticos e dissecantes também ocorrem intracranialmente. Os três últimos tipos (como os aneurismas saculares) são encontrados com mais frequência na circulação anterior, enquanto os aneurismas ateroscleróticos frequentemente são fusiformes e envolvem mais comumente a artéria basilar. Os aneurismas não saculares se manifestam normalmente com infarto cerebral devido à oclusão vascular em vez de hemorragia subaracnóidea.

Malformações Vasculares

As malformações vasculares do cérebro são classificadas em quatro tipos principais baseados na natureza dos vasos anormais: *malformações arteriovenosas* (MAV), *malformações cavernosas*, *telangiectasia capilar* e *angiomas venosos*. As MAV, que são as malformações vasculares mais comuns, afetam duas vezes mais os homens do que as mulheres e se manifestam com mais frequência entre os 10-30 anos de idade com convulsões, hemorragia intracerebral ou hemorragia subaracnóidea. As grandes MAV que ocorrem no período neonatal podem levar a insuficiência cardíaca congestiva de alto débito devido ao desvio de sangue das artérias para as veias. O risco de sangramento torna a MAV o tipo mais perigoso de malformação vascular. Múltiplas MAV podem ser observadas no contexto da telangiectasia hemorrágica hereditária, uma condição autossômica dominante muitas vezes associada a mutações que afetam a via do TGF-β.

MORFOLOGIA

As **MAV** podem envolver os vasos subaracnóideos que se estendem para dentro do parênquima cerebral ou ocorrer exclusivamente dentro do cérebro. Em análise macroscópi-

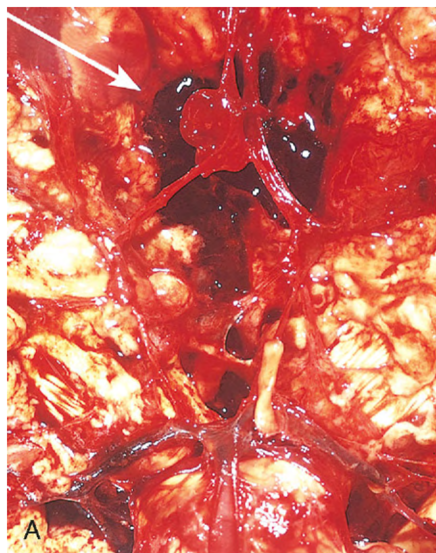






Figura 22-10 Aneurismas saculares. **A,** Visualização da base do cérebro dissecada para exibir o círculo de Willis com um aneurisma da artéria cerebral anterior (*seta*). **B,** Círculo arterial do cérebro (círculo de Willis) dissecado para exibir um grande aneurisma. **C,** Corte através de um aneurisma sacular exibindo a parede fibrosa hialinizada do vaso. Corante de hematoxilina-eosina.

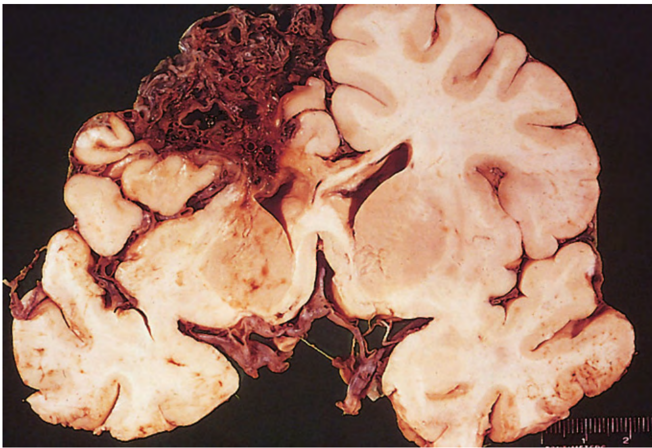


Figura 22-11 Malformação arteriovenosa.

ca, elas lembram uma rede emaranhada de canais vasculares vermiformes (Fig. 22-11). O exame microscópico mostra vasos sanguíneos ampliados separados por tecido gliótico, muitas vezes com evidências de hemorragia prévia. Alguns vasos podem ser reconhecidos como artérias com lâminas elásticas internas duplicadas e fragmentadas, enquanto outros exibem espessamento acentuado ou substituição parcial da média por tecido conjuntivo hialinizado.

As **malformações cavernosas** consistem em canais vasculares distendidos e pouco organizados com paredes colagenizadas finas sem tecido nervoso interveniente. Elas ocorrem com mais frequência no cerebelo, ponte e regiões subcorticais, tendo baixo fluxo sanguíneo sem derivação arteriovenosa significativa. Focos de hemorragia antigos, infarto e calcificação circundam frequentemente os vasos anormais.

As **telangiectasias capilares** são focos microscópicos de canais vasculares de paredes finas, dilatados e separados por parênquima cerebral relativamente normal que ocorre com mais frequência na ponte. Os **angiomas venosos** (varizes) consistem em agregados de canais venosos ectásicos. Estes dois últimos tipos de malformação vascular não tendem a sangrar ou a provocar sintomas, sendo majoritariamente achados acidentais.

Outras Doenças Vasculares

Doença Cerebrovascular Hipertensiva

A hipertensão causa *esclerose arteriolar hialina* das artérias e arteríolas penetrantes profundas que abastecem os gânglios basais, a substância branca hemisférica e o tronco encefálico. As paredes arteriolares afetadas ficam enfraquecidas e são mais vulneráveis à ruptura. Em alguns casos, formam-se minúsculos aneurismas (*microaneurismas de Charcot-Bouchard*) nos vasos com menos de 300 μm de diâmetro. Além da hemorragia intracerebral maciça (discutida anteriormente), vários outros processos cerebrais patológicos estão relacionados com a hipertensão.

- *Lacunas* ou *infartos lacunares* são pequenos infartos cavitários com apenas alguns milímetros de tamanho, encontrados com mais frequência na substância cinzenta profunda (gânglios basais e tálamo), na cápsula interna, na substância branca profunda e na ponte. Eles são provocados pela oclusão de um único ramo penetrante de uma grande artéria cerebral. Dependendo da sua localização, as lacunas podem ser clinicamente silenciosas ou provocar prejuízos neurológicos importantes.
- Pode ocorrer *ruptura dos vasos penetrantes de pequeno calibre*, levando ao desenvolvimento de pequenas hemorragias. Com o tempo, essas hemorragias são reabsorvidas, deixando para trás uma cavidade similar a uma fenda (*hemorragia em fenda*) circundada por coloração acastanhada.
- A *encefalopatia hipertensiva aguda* é associada com mais frequência às elevações súbitas e sustentadas da pressão arterial diastólica acima de 130 mmHg, sendo caracterizada por aumento da pressão intracraniana e disfunção cerebral global, manifestando-se como dores de cabeça, confusão, vômito, convulsão e, às vezes, coma. A intervenção terapêutica rápida para reduzir a pressão intracraniana é essencial. A necropsia pode exibir edema cerebral, com ou sem herniação transtentorial ou da amídala. Petéquias e necrose fibrinoide das arteríolas nas substâncias cinzenta e branca podem ser observadas microscopicamente.

Vasculite

Vários processos inflamatórios envolvendo os vasos sanguíneos podem comprometer o fluxo sanguíneo e provocar infarto cerebral. Artrite infecciosa dos pequenos e grandes vasos foi observada anteriormente, principalmente em associação com a sífilis e a tuberculose, mas hoje é causada com mais frequência por infecções oportunistas (como a aspergilose, o herpes zoster ou o CMV) surgindo no contexto da imunossupressão. Algumas formas sistêmicas de vasculite, como a poliarterite nodosa, podem envolver os vasos cerebrais e causar infartos únicos ou múltiplos em todo o cérebro. A *angiite primária do SNC* é uma forma de vasculite que envolve muitos vasos parenquimatosos e subaracnóideos de pequeno e médio portes, sendo caracterizada por inflamação crônica, células gigantes multinucleadas (com ou sem formação de granuloma) e destruição das paredes dos vasos. As pessoas afetadas apresentam encefalopatia difusa, muitas vezes com disfunção cognitiva. O tratamento consiste em um regime apropriado de agentes imunossupressores.

RESUMO

Doenças Cerebrovasculares

- *AVC* é a designação clínica para os *déficits* neurológicos de início agudo que resultam de lesões vasculares hemorrágicas ou obstrutivas.
- O infarto cerebral se segue à perda de abastecimento sanguíneo e pode ser disseminado ou localizado, ou pode afetar regiões com suprimento vascular menos robusto (infartos de "divisor de águas").
- Os infartos cerebrais focais são majoritariamente embólicos; com a subsequente dissolução de um embolismo e a reperfusão, um infarto não hemorrágico pode se tornar hemorrágico.
- As hemorragias intraparenquimatosas primárias se devem tipicamente à hipertensão (mais frequentemente na substância branca, na substância cinzenta profunda ou no conteúdo da fossa posterior) ou à angiopatia amiloide cerebral.
- A hemorragia subaracnóidea espontânea é provocada geralmente por uma anomalia vascular estrutural como um aneurisma ou uma malformação arteriovenosa.

TRAUMA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O trauma no cérebro e na medula espinhal é uma causa importante de morte e invalidez. A gravidade e o local da lesão afetam o resultado: a lesão de vários centímetros cúbicos do parênquima cerebral pode ser clinicamente silenciosa (caso ocorra no lóbulo frontal), gravemente incapacitante (medula espinhal) ou fatal (envolvendo o tronco encefálico).

Um golpe na cabeça pode ser *penetrante* ou *contuso*, podendo causar uma lesão *aberta* ou *fechada*. A grandeza e a distribuição das lesões cerebrais traumáticas resultantes dependem da forma do objeto que provocou o trauma, da força do impacto e do fato de a cabeça estar ou não em movimento no momento da lesão. Pode ocorrer dano cerebral grave na ausência de sinais externos de lesão na cabeça e, inversamente, lacerações graves e até mesmo fraturas de crânio não indicam necessariamente danos ao cérebro subjacente. Quando o cérebro é danificado, as lesões podem envolver o parênquima, os vasos sanguíneos ou ambos.

Evidências recentes sugerem que os episódios repetitivos de trauma (como os que ocorrem em atletas que praticam esportes de contato) podem levar ao desenvolvimento de processos degenerativos. Além de uma associação há muito reconhecida do trauma com o risco de doença de Alzheimer, foi descrita uma forma distinta de degeneração associada ao trauma, a *encefalopatia traumática crônica*, que se caracteriza por um padrão exclusivo de inclusões da proteína tau intraneuronal (descrita adiante).

Lesões Parenquimatosas Traumáticas

Quando um objeto causa impacto na cabeça, pode ocorrer lesão cerebral no local do impacto — uma *lesão de golpe* — ou oposta ao local do impacto no outro lado do cérebro — uma *lesão de contragolpe*. As lesões de golpe e contragolpe são contusões, com aparências macroscópicas e microscópicas comparáveis. Uma *contusão* é provocada por deslocamento tecidual rápido, rompimento dos canais vasculares e hemorragia subsequente, lesão tecidual e edema. Uma vez que são mais próximas do crânio, as cristas dos giros são a parte do cérebro mais suscetível a lesão traumática. As contusões são comuns nas regiões do cérebro sobrejacentes às superfícies rugosas e irregulares do crânio como, por exemplo, as regiões orbitofrontais e as pontas do lobo temporal. A penetração do cérebro por um projétil, como bala ou fragmento de crânio de uma fratura, provoca laceração com rasgo tecidual, rompimento vascular e hemorragia.

MORFOLOGIA

No corte transversal, as contusões são em forma de cunha, com o aspecto mais largo estando mais próximo do ponto de impacto (Fig. 22-12, A). Algumas horas após a lesão, o sangue extravasa por todo o tecido envolvido, por toda a largura do córtex cerebral e para dentro da substância branca e dos espaços subaracnóideos. Embora os efeitos funcionais sejam observados precocemente, a evidência morfológica da lesão no corpo celular neuronal (picnose nuclear, eosinofilia citoplasmática, desintegração celular) leva cerca de 24 horas para aparecer. A resposta inflamatória ao tecido lesionado segue o seu curso habitual, com os neutrófilos precedendo o surgimento dos macrófagos. Em contraste com as lesões isquêmicas, nas quais a camada superficial do córtex pode ser preservada, o trauma afeta as camadas superficiais com mais gravidade.

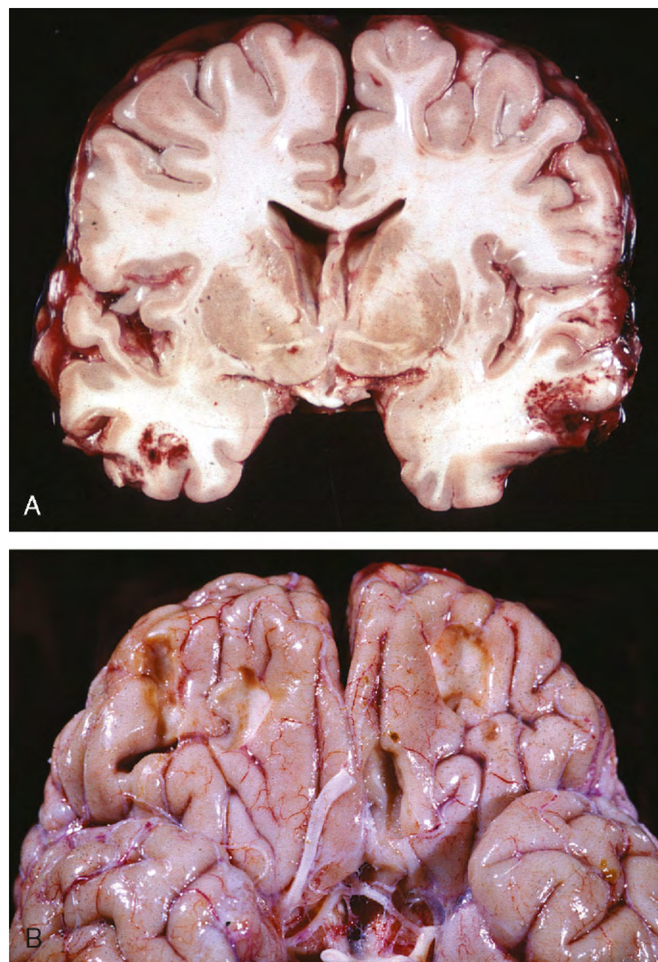


Figura 22-12 Trauma cerebral. **A,** As contusões agudas estão presentes em ambos os lobos temporais, com áreas de hemorragia e rompimento de tecido. **B,** Contusões remotas, vistas como áreas de cor *amarela*, estão presentes na superfície frontal inferior desse cérebro.

As lesões traumáticas antigas têm aparência macroscópica típica: são manchas deprimidas, retraídas e castanho-amareladas, envolvendo as cristas dos giros (Fig. 22-12, B). As regiões hemorrágicas mais extensas do trauma cerebral originam lesões cavitárias maiores que podem lembrar infartos remotos. Nos locais das contusões antigas, predominam a gliose e os macrófagos residuais carregados de hemossiderina.

Embora as contusões sejam mais facilmente observadas, o trauma também pode causar lesões mais sutis, porém mais disseminadas, nos axônios dentro do cérebro (chamadas **lesões axonais difusas**), algumas vezes com consequências devastadoras. Acredita-se que o movimento de uma região do cérebro em relação a outra rompa a integridade e a função axonal. A aceleração angular, mesmo na ausência de impacto, pode causar lesão axonal e também hemorragia. Acredita-se que até 50% dos pacientes que desenvolvem coma logo após o trauma tenham danos à substância branca e lesão axonal difusa. Embora essas lesões possam ser disseminadas, geralmente são assimétricas e encontradas com mais frequência perto dos ângulos dos ventrículos laterais e no tronco encefálico. Elas assumem a forma de tumefações axonais horas após a lesão. São mais bem demonstradas com corantes de prata ou corantes imuno-histoquímicos para proteínas axonais.

Concussão descreve a alteração reversível da consciência resultante de lesão na cabeça na ausência de contusão. A disfunção neurológica transiente característica inclui perda de consciência, parada respiratória temporária e perda dos reflexos. Embora a recuperação neurológica seja completa, persiste a amnésia para o evento. A patogenia da interrupção súbita da atividade nervosa é desconhecida.

Lesão Vascular Traumática

O trauma do SNC muitas vezes rompe diretamente as paredes do vaso, levando a hemorragia. Dependendo do vaso afetado, a hemorragia pode ser *peridural*, *subdural*, *subaracnóidea* ou *intraparenquimatosa* (Fig. 22-13, A), ocorrendo isoladamente ou em combinação. As hemorragias subaracnóidea e intraparenquimatosa ocorrem com mais frequência nos locais das contusões e lacerações.

Hematoma Peridural

Os vasos durais — especialmente a artéria meníngea média — são vulneráveis a lesão traumática. Nos bebês, o deslocamento traumático do crânio facilmente deformável pode lacerar um vaso, mesmo na ausência de fratura de crânio. Nas crianças e adultos, por outro lado, as lacerações envolvendo os vasos durais surgem quase sempre das fraturas de crânio. Depois do vaso rasgado, o sangue acumulado sob pressão arterial pode dissecar a dura firmemente presa no crânio, afastando-a da superfície interna do crânio (Fig. 22-13, B), produzindo um hematoma que comprime a superfície do cérebro. *Clinicamente, os pacientes podem permanecer lúcidos por várias horas, do momento do trauma até o desenvolvimento dos sinais neurológicos.* Um hematoma peridural pode se expandir rapidamente e constituir uma emergência neurocirúrgica que necessita de drenagem imediata e reparo para evitar a morte.

Hematoma Subdural

O movimento rápido do cérebro durante o trauma pode lacerar as veias em ponte que se estendem dos hemisférios cerebrais através do espaço subaracnóideo e subdural para os seios durais. Seu rompimento produz sangramento no espaço subdural. *Nos pacientes com atrofia cerebral, as veias de ligação são esticadas, e o cérebro tem espaço adicional dentro do qual pode se movimentar, contribuindo para uma frequência maior de hematomas subdurais nas*

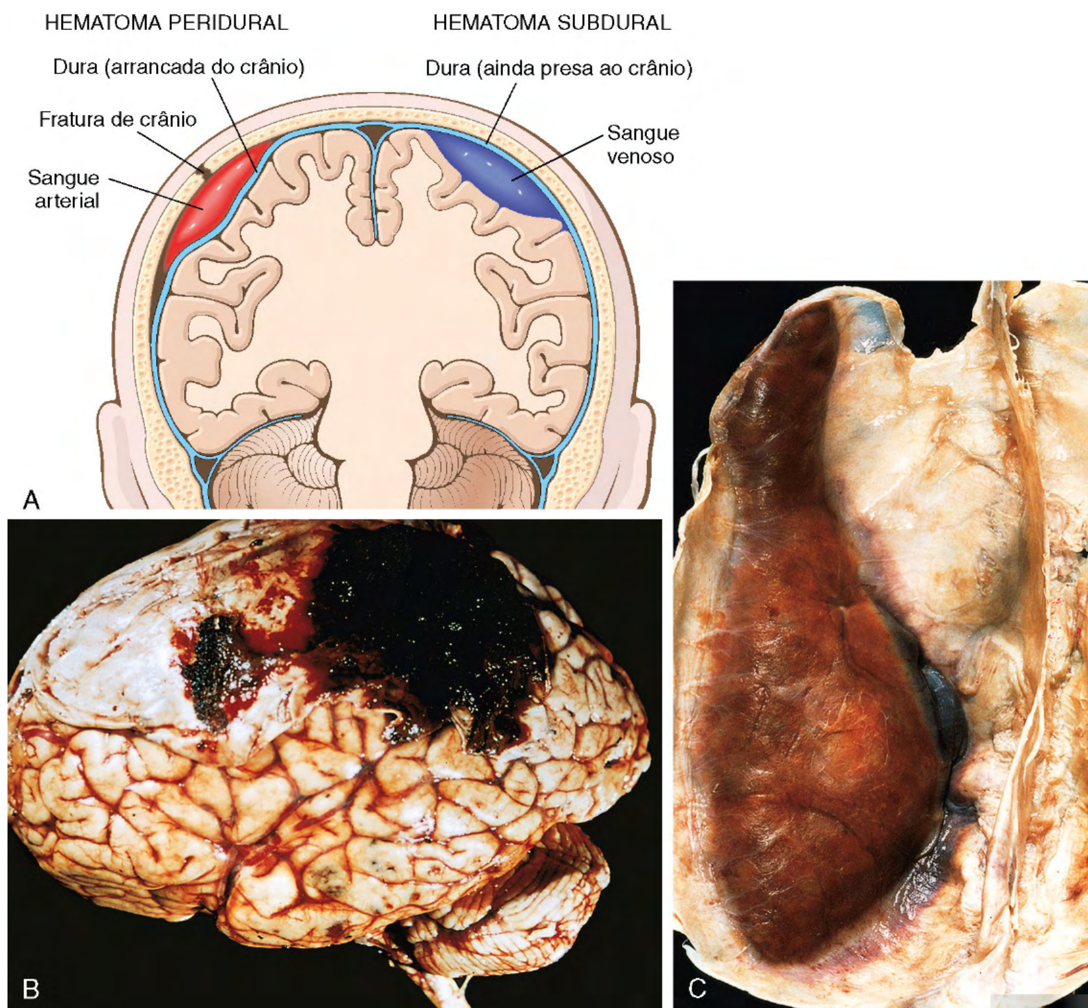


Figura 22-13 Hemorragias intracranianas traumáticas. **A,** Hematoma peridural (*esquerda*) no qual a ruptura de uma artéria meníngea, normalmente associada com uma fratura de crânio, levou ao acúmulo de sangue arterial entre a dura e o crânio. Em um hematoma subdural (*direita*), o dano às veias que fazem a ligação entre o cérebro e o seio sagital superior levou ao acúmulo de sangue entre a dura e a aracnoide. **B,** Hematoma peridural cobrindo uma porção da dura. **C,** Grande organização de hematoma subdural acoplado à dura.

(B, Cortesia do falecido Dr. Raymond D. Adams, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusets.)

pessoas idosas. Os bebês também são suscetíveis aos hematomas subdurais porque suas veias de ligação têm paredes finas.

Os hematomas subdurais se manifestam tipicamente nas primeiras 48 horas após a lesão. Eles são mais comuns ao longo dos aspectos laterais dos hemisférios cerebrais e podem ser bilaterais. Os sinais neurológicos são atribuíveis à pressão exercida sobre o cérebro adjacente. Os sintomas podem ser localizados, mas na maioria das vezes são difusos, assumindo a forma de dor de cabeça, confusão e deterioração neurológica lentamente progressiva.

MORFOLOGIA

Um hematoma subdural agudo aparece como uma coleção de sangue recém-coagulado sobre o contorno da superfície do cérebro, sem se estender para dentro das profundezas dos sulcos (Fig. 22-13, C). O cérebro subjacente é achatado e o espaço subaracnóideo muitas vezes é claro. Tipicamente, o sangramento venoso é autolimitado; a ruptura e a organização do hematoma ocorrem com o tempo. Os hematomas subdurais se organizam por lise do coágulo (em torno de uma semana), crescimento do tecido de granulação da superfície dural para dentro do hematoma (duas semanas) e fibrose (1-3 meses). Os hematomas organizados estão ligados à dura-máter, mas não à aracnoide subjacente. As lesões fibrosantes podem acabar se retraindo, deixando apenas uma fina camada de tecido conjuntivo ("membranas subdurais"). Os hematomas subdurais costumam voltar a sangrar (resultando em **hematomas subdurais crônicos**), presumivelmente a partir dos vasos de paredes finas do tecido de granulação, levando a achados microscópicos coerentes com hemorragias de idades variadas. Os hematomas subdurais sintomáticos são tratados pela remoção cirúrgica do sangue e do tecido reativo associado.

RESUMO

Trauma do Sistema Nervoso Central

- Pode ocorrer lesão física no cérebro quando a parte interna do crânio entra em contato forçado com o cérebro.
- No trauma contuso, se a cabeça tiver mobilidade pode haver lesão cerebral, tanto no ponto original do contato (lesão de golpe) quanto no lado oposto do cérebro (lesão de contragolpe) devido aos impactos com o crânio.
- O deslocamento rápido da cabeça e do cérebro podem lacerar os axônios (lesão axonal difusa), muitas vezes provocando déficits neurológicos graves imediatos e irreversíveis.
- A laceração traumática dos vasos sanguíneos leva a hematoma peridural, hematoma subdural ou hemorragia subaracnóidea.

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E LESÃO CEREBRAL PERINATAL

Estima-se em 1-2% a incidência de malformações do SNC que originam retardamento mental, paralisia cerebral ou defeitos no tubo neural. As malformações do cérebro são mais comuns no contexto dos defeitos congênitos múltiplos. As agressões pré-natais ou perinatais podem interferir no desenvolvimento normal do SNC ou provocar dano tecidual. Como as diferentes partes do cérebro se desenvolvem em momentos diferentes durante a gestação, o momento de uma lesão estará refletido no padrão de malformação; os eventos precoces costumam levar a fenótipos mais graves. As mutações que afetam os genes que regulam a diferenciação, a maturação ou a comunicação intracelular dos neurônios ou das células gliais podem provocar malformação ou disfunção do SNC. Além disso, vários produtos químicos e agentes infecciosos possuem efeitos teratogênicos.

Nem todos os transtornos de desenvolvimento são caracterizados por achados macroscópicos ou microscópicos específicos e reconhecíveis, ainda que tais transtornos possam estar associados a disfunção neuronal profunda. As bases genéticas de várias formas de *autismo* surgiram recentemente; muitos dos genes implicados contribuem para o desenvolvimento ou a manutenção das conexões sinápticas. De modo similar, a *síndrome de Rett* é um distúrbio dominante ligado ao X associado a mutações na proteína 2 de ligação ao metil-CgP codificada pelo gene (MeCP2), reguladora das modificações epigenéticas da cromatina. O desenvolvimento nas meninas afetadas inicialmente é normal, mas os déficits neurológicos que afetam a cognição e o movimento aparecem por volta de 1-2 anos de idade, realçando a importância dos processos epigenéticos no desenvolvimento neuronal e na plasticidade sináptica.

Malformações

Defeitos do Tubo Neural

Uma das primeiras etapas no desenvolvimento cerebral é a formação do tubo neural, que origina o sistema ventricular, o cérebro e a medula espinhal. A falha parcial ou a reversão do fechamento do tubo neural pode levar a uma de várias malformações, cada qual caracterizada por anomalias que envolvem alguma combinação de tecido neural, meninges e osso ou tecidos moles sobrejacentes. Coletivamente, os *defeitos do tubo neural* constituem o tipo mais frequente de malformação do SNC. O risco global de recorrência nas gestações subsequentes é de 4-5%, sugerindo um componente genético. A deficiência de ácido fólico durante as primeiras semanas de gestação também aumenta o risco através de mecanismos incertos; de importância clínica, as vitaminas pré-natais contendo ácido fólico podem reduzir o risco de defeitos do tubo neural em até 70%. A combinação de estudos de imagem e triagem maternal quanto à α-fetoproteína elevada aumentou a detecção precoce dos defeitos do tubo neural.

Os defeitos mais comuns envolvem a extremidade posterior do tubo neural, a partir do qual se forma a medula espinhal. Eles podem variar de defeitos ósseos assintomáticos (*espinha bífida oculta*) até a malformação grave consistindo em um segmento plano e desorganizado da medula espinhal, associado com evaginação meníngea sobrejacente. A *mielomeningocele* é uma extensão do tecido do SNC através de um defeito na coluna vertebral que ocorre mais frequentemente na região lombossacral (Fig. 22-14). Os pacientes têm déficits motores e sensoriais nas extremidades inferiores e problemas com o controle intestinal e da bexiga. Os problemas clínicos derivam do segmento anormal da medula espinhal e muitas vezes são agravados por infecções que se estendem a partir da pele sobrejacente fina ou ulcerada.

Na outra extremidade do SNC em desenvolvimento, a *anencefalia* é uma malformação da extremidade anterior do tubo neural que leva à ausência do cérebro e do topo do crânio. Uma *encefalocele* é um divertículo de tecido do SNC malformado que



Figura 22-14 Mielomeningocele. As meninges e o parênquima da medula espinhal estão incluídos na estrutura de tipo cisto, visível logo acima das nádegas.

se estende através de um defeito no crânio. Mais frequentemente, ela envolve a região occipital ou a fossa posterior. Quando ocorre anteriormente, o tecido cerebral pode se estender para dentro dos seios.

Malformações do Prosencéfalo

Em certas malformações, o volume do cérebro é anormalmente grande (*megalencefalia*) ou pequeno (*microencefalia*). A microencefalia, de longe a mais comum das duas, geralmente está associada também com cabeça pequena (microcefalia). Ela tem ampla gama de associações, incluindo anomalias cromossômicas, síndrome alcoólica fetal e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) adquirida no útero. A característica unificadora é a diminuição da geração de neurônios destinados ao córtex cerebral. Durante os estágios iniciais do desenvolvimento cerebral, à medida que as células progenitoras proliferam na zona subependimária, o equilíbrio entre as células que deixam a população progenitora para começar a migração para o córtex e as que permanecem no conjunto de proliferação afeta o número global de neurônios e de células gliais geradas. Se quantidade excessiva de células deixar prematuramente o conjunto de proliferação, há uma geração inadequada de neurônios maduros, levando ao cérebro pequeno.

A interrupção da migração e a diferenciação neuronal durante o desenvolvimento podem levar a anomalias na disposição dos giros do córtex cerebral ou da arquitetura neocortical de seis camadas, muitas vezes assumindo a forma de neurônios terminando no local anatômico indevido. Várias mutações nos genes que controlam a migração resultam nessas malformações, que incluem:

- A *lissencefalia* (*agiria*) ou, com envolvimento mais irregular, a *paquigiria*, caracteriza-se pela ausência de giração levando ao cérebro de superfície mais lisa. O córtex é anormalmente mais espesso e geralmente tem apenas quatro camadas. Muitas formas de lissencefalia estão associadas com defeitos nos genes que controlam a migração neuronal.
- A *polimicrogiria* é caracterizada por aumento no número de giros formados de maneira irregular que resultam em superfície acidentada ou similar a pedras arredondadas. Essas alterações podem ser localizadas ou disseminadas. A arquitetura cortical normal pode ser alterada de várias maneiras, e os giros adjacentes costumam exibir fusão da camada molecular superficial.
- A *holoprosencefalia* se caracteriza pelo rompimento da padronização da linha média normal. As formas brandas podem exibir apenas a ausência dos bulbos olfatórios e estruturas relacionadas (arrinencefalia). Nas formas graves, o cérebro não é dividido em hemisférios ou lóbulos e essa anomalia pode estar associada com defeitos da linha média facial como a ciclopia. A holoprosencefalia e a polimicrogiria podem ser o resultado de uma perturbação do desenvolvimento normal, adquirida ou geneticamente determinada. Vários defeitos monogênicos, incluindo as mutações na proteína *sonic hedgehog*, têm sido vinculados à holoprosencefalia.
- Outros exemplos são o córtex focalmente desordenado (erradamente chamado de *córtex displásico*) e neurônios agrupados debaixo do córtex, algumas vezes como nódulos e outras vezes como faixas.

Anomalias da Fossa Posterior

As malformações mais comuns nessa região do cérebro resultam na colocação indevida ou ausência de partes do cerebelo. A *malformação de Arnold-Chiari* (malformação de Chiari tipo II) combina uma fossa posterior pequena com cerebelo disforme na linha mediana e extensão descendente do verme através do forame magno; normalmente também estão presentes hidrocefalia e mielomeningocele lombar. A *malformação de Chiari tipo I*, muito mais branda, tem amídalas cerebelares rebaixadas que se estendem através do forame magno. O excesso de tecido no forame magno resulta na obstrução parcial do fluxo de LCR e na compressão da medula, com sintomas de dor de cabeça ou déficits do nervo craniano se manifestando, na maioria das vezes, apenas na vida adulta. A intervenção cirúrgica pode aliviar os sintomas.

As síndromes caracterizadas pela "falta" do tecido cerebelar incluem a *malformação de Dandy-Walker*, caracterizada por fossa posterior aumentada, ausência do verme cerebelar e um grande cisto na linha mediana, e a *síndrome de Joubert*, na qual há ausência do verme e anomalias do tronco encefálico resultando em problemas de movimento ocular e alterações no padrão respiratório. Constatou-se que uma gama de lesões genéticas recessivas causa a síndrome de Joubert, com muitas delas envolvendo alterações do cílio primário.

Anomalias da Medula Espinhal

Além dos defeitos do tubo neural, podem ocorrer alterações estruturais da medula espinhal que não estão associadas com anomalias da coluna vertebral ou da pele sobrejacente. Essas alterações incluem expansões do canal central da medula revestido com epêndima (*hidromielia*) ou desenvolvimento de cavidades do tipo fissuras cheias de fluido na porção interna da coluna (*siringomielia*, *siringe*). Essas lesões são circundadas por gliose reativa densa, muitas vezes com fibras de Rosenthal. Uma siringe também pode se desenvolver após o trauma ou com tumores espinhais intramedulares.

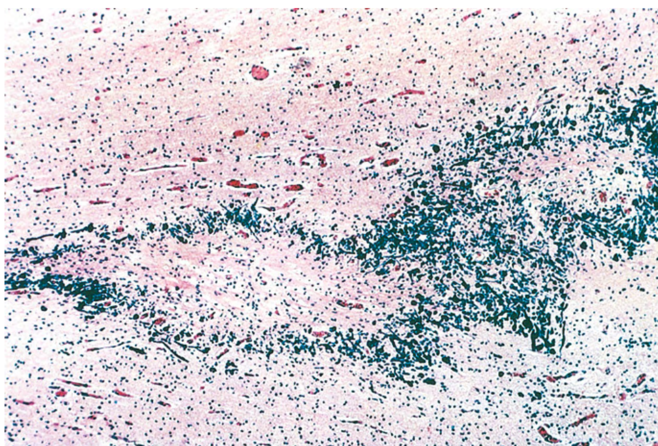


Figura 22-15 Lesão cerebral perinatal. Essa amostra de paciente com leucomalacia periventricular contém um foco central de necrose da substância branca com borda periférica de processos axonais mineralizados.

Lesão Cerebral Perinatal

Uma série de fatores exógenos pode lesionar o cérebro em desenvolvimento. As lesões que ocorrem no início da gestação podem destruir o tecido cerebral sem evocar alterações reativas, algumas vezes tornando-as difíceis de distinguir das malformações. A lesão cerebral que ocorre no período pré-natal é causa importante de deficiência neurológica na infância. *Paralisia cerebral* é o nome para os déficits motores neurológicos não progressivos caracterizados por espasticidade, distonia, ataxia ou atetose e paresia atribuível a lesão que ocorre durante os períodos pré-natal e perinatal. Os sinais e sintomas podem não ser aparentes ao nascimento e se manifestar apenas mais tarde, bem depois do evento causal.

Os dois tipos principais de lesão que ocorrem no período perinatal são as hemorragias e os infartos. Essas lesões diferem das lesões nos adultos em termos de suas localizações e das reações teciduais que produzem. Nos bebês prematuros, há um risco maior de *hemorragia intraparenquimatosa* dentro da matriz germinal, na maioria das vezes adjacente ao corno anterior do ventrículo lateral. As hemorragias podem se estender para o sistema ventricular e dali para o espaço subaracnóideo, algumas vezes causando hidrocefalia. Podem ocorrer infartos na substância branca periventricular supratentorial (*leucomalacia periventricular*), especialmente nos bebês prematuros. Os resíduos desses infartos são placas calcárias amarelas consistindo em regiões distintas de necrose da substância branca e mineralização (Fig. 22-15). Quando são graves o bastante para envolver a substância cinzenta e a branca, grandes lesões císticas podem se desenvolver pelos hemisférios, condição classificada como *encefalopatia multicística.*

RESUMO

Malformações Congênitas e Lesão Cerebral Perinatal

- As malformações do cérebro podem ocorrer devido a fatores genéticos ou agressões externas.
- O tempo de desenvolvimento e a posição da lesão determinam seu padrão e características.
- Várias malformações brotam do não fechamento do tubo neural, da formação inadequada das estruturas neurais e da migração neuronal alterada.
- A lesão cerebral perinatal assume basicamente uma de duas formas: (1) hemorragia, muitas vezes na região da matriz germinal com risco de extensão para dentro do sistema ventricular; e (2) infartos isquêmicos, levando à leucomalacia periventricular.

INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO

O cérebro e seus revestimentos, assim como todas as demais partes do corpo, podem abrigar infecções. Alguns agentes infecciosos possuem predileção relativa ou absoluta pelo sistema nervoso (p. ex., raiva), enquanto outros podem afetar muitos outros órgãos e também o cérebro (p. ex., *Staphylococcus aureus*). O dano ao tecido nervoso pode ser uma consequência da lesão direta dos neurônios ou células gliais pelo agente infeccioso ou toxinas microbianas, ou pode ser uma consequência da resposta imune inata ou adaptativa do hospedeiro.

Os agentes infecciosos podem alcançar o sistema nervoso através de várias rotas de entrada:

- A *disseminação hematogênica* através do suprimento sanguíneo arterial é o meio de entrada mais comum. Também pode haver disseminação venosa retrógrada através das anastomoses entre as veias da face e os seios venosos do crânio.
- A *implantação direta* dos microrganismos se deve quase invariavelmente à introdução traumática de material estranho. Em casos raros, ela pode ser iatrogênica, como quando os micróbios são introduzidos com uma agulha de punção lombar.
- A *extensão local* pode ocorrer com as infecções do crânio ou espinha. As fontes incluem os seios aéreos nasais, na maioria das vezes o mastoide ou o frontal; dentes infectados; osteomielite craniana ou espinhal; e malformações congênitas, como a meningomielocele.
- Os *nervos periféricos* também podem servir como caminhos de entrada para alguns patógenos, especialmente os vírus, como o da raiva e do herpes zoster.

Infecções Peridurais e Subdurais

Os espaços peridural e subdural podem ser envolvidos por infecções bacterianas ou fúngicas, normalmente em consequência da disseminação local direta. Os *abscessos peridurais* surgem de um foco adjacente de infecção, como sinusite ou osteomielite. Quando ocorrem abscessos no espaço peridural espinhal, eles podem causar compressão da coluna vertebral e constituir uma emergência neurocirúrgica. As infecções do crânio ou dos seios aéreos também podem se espalhar para o espaço subdural, produzindo *empiema subdural.* Os espaços aracnóideo e subaracnóideo subjacentes geralmente não são afetados, mas um grande empiema subdural pode produzir um efeito de massa. Além disso, a tromboflebite pode se desenvolver nas veias de ligação que atravessam o espaço subdural, resultando na oclusão venosa e no infarto cerebral. A maioria dos pacientes é febril, com dor de cabeça e rigidez no pescoço, e se não forem tratados podem desenvolver sinais neurológicos que podem estar relacionados com o local da infecção, letargia e coma. Com o tratamento, incluindo a drenagem cirúrgica, a resolução

do empiema ocorre a partir do lado dural; se a resolução for completa, uma dura espessa pode ser o único achado residual. Com o tratamento imediato, é comum atingir a recuperação completa.

Meningite

Meningite é um processo inflamatório envolvendo as meninges dentro do espaço subaracnóideo; se a infecção se espalhar para o cérebro subjacente, é chamada de *meningoencefalite.* A meningite é causada normalmente por uma infecção, mas também pode ocorrer *meningite química* em resposta a um irritante não bacteriano introduzido no espaço subaracnóideo. A meningite infecciosa pode ser dividida geralmente em *piogênica aguda* (normalmente bacteriana), *asséptica* (normalmente viral) e *crônica* (normalmente tuberculosa, por espiroquetas ou criptocócica). O exame do LCR muitas vezes é útil para distinguir entre vários casos de meningite.

Meningite Piogênica Aguda (Meningite Bacteriana)

Muitas bactérias podem causar meningite piogênica aguda, mas os organismos mais prováveis variam com a idade do paciente. Nos neonatos, os organismos comuns são a *Escherichia coli* e os estreptococos do grupo B; nos adolescentes e adultos jovens, a *Neisseria meningitidis* é o patógeno mais comum; nos indivíduos mais velhos, o *Streptococcus pneumoniae* e a *Listeria monocytogenes* são mais comuns. Em todas as faixas etárias, os pacientes costumam exibir sinais sistêmicos de infecção junto com irritação meníngea e déficit neurológico, incluindo dor de cabeça, fotofobia, irritabilidade, alterações de consciência e rigidez da nuca. A *punção lombar revela aumento na pressão; o exame do LCR mostra abundância de neutrófilos, elevação na proteína e redução na glicose.* As bactérias podem ser vistas em um esfregaço e ser cultivadas, às vezes, poucas horas antes de os neutrófilos aparecerem. A meningite piogênica não tratada costuma ser fatal, mas com o diagnóstico imediato e a administração dos antibióticos adequados muitos pacientes podem ser salvos.

MORFOLOGIA

Na meningite aguda, um exsudato fica evidente dentro das leptomeninges sobre a superfície do cérebro (Fig. 22-16, A). Os vasos meníngeos são ingurgitados e proeminentes. Das áreas de maior acúmulo, tratos de pus podem se acompanhados ao longo dos vasos sanguíneos na superfície cerebral. Quando a meningite é fulminante, as células inflamatórias infiltram as paredes das veias leptomeníngeas e podem se espalhar na substância do cérebro (cerebrite focal) ou a inflamação pode se estender para os ventrículos, produzindo ventriculite. No exame microscópico, os neutrófilos preenchem todo o espaço subaracnóideo nas áreas gravemente afetadas ou podem se encontrados predominantemente em volta dos vasos sanguíneos leptomeníngeos, nos casos menos graves. Na meningite não tratada, a coloração de Gram revela quantidades variáveis do organismo causador. A meningite bacteriana pode estar associada com abscessos no cérebro (Fig. 22-16, B), discutidos mais adiante. A flebite também pode levar à oclusão venosa e ao infarto hemorrágico do cérebro subjacente. Se for tratada precocemente, pode haver pouco ou nenhum resíduo morfológico.

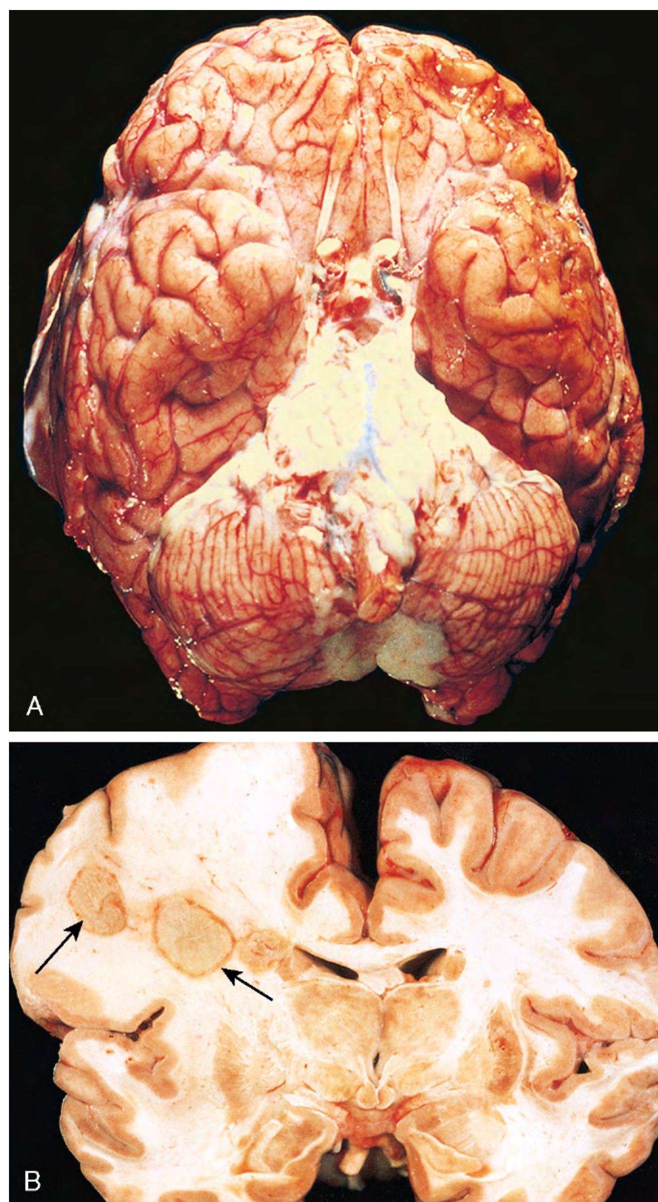


Figura 22-16 Infecções bacterianas. **A,** Meningite piogênica. Uma camada espessa de exsudato supurativo cobre o tronco encefálico e o cerebelo, e espessa as leptomeninges. **B,** Abscessos cerebrais na substância branca do lobo frontal (*setas*).

(A, de Golden JA, Louis DN: Images in clinical medicine: acute bacterial meningitis. N Engl J Med 333:364, 1994. Copyright © 1994 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

Meningite Asséptica (Meningite Viral)

Meningite asséptica é o nome clínico para uma doença de início relativamente aguda que consiste em irritação meníngea, febre e alterações na consciência. O curso clínico é menos fulminante do que na meningite piogênica. Em contraste com a meningite piogênica, o exame do LCR exibe com frequência linfocitose, elevação moderada das proteínas e nível de glicose normal. A doença tipicamente é autolimitada. Acredita-se que, na maioria dos casos, a sua origem seja viral, mas muitas vezes é difícil identificar o vírus responsável. Não existem características macroscópicas distintivas, exceto pelo inchaço cerebral, que é observado apenas em alguns casos. No exame microscópico não há anormalidade reconhecível ou um infiltrado linfocítico leptomeníngeo brando a moderado.

Meningite Crônica

Vários patógenos, incluindo as micobactérias e alguns espiroquetas, estão associados a meningite crônica; as infecções com esses organismos também podem envolver o parênquima cerebral.

Meningite Tuberculosa

A meningite tuberculosa geralmente se manifesta com sinais e sintomas generalizados de dor de cabeça, mal-estar, confusão mental e vômito. Existe apenas aumento moderado na celularidade do LCR, com células mononucleares ou uma mistura de células polimorfonucleares e mononucleares; o nível proteico é elevado, muitas vezes notavelmente elevado, e o teor de glicose costuma ser moderadamente reduzido ou normal. A infecção com *Mycobacterium tuberculosis* também pode resultar em uma massa intraparenquimatosa bem circunscrita (*tuberculoma*), que pode estar associada com a meningite. A meningite tuberculosa crônica é uma causa de fibrose aracnóidea, a qual pode produzir hidrocefalia.

MORFOLOGIA

O espaço subaracnóideo contém um exsudato gelatinoso ou fibrinoso, com mais frequência na base do cérebro, destruindo as cisternas e confinando os nervos cranianos. Pode haver grânulos brancos distintos espalhados sobre as leptomeninges. As artérias que passam pelo espaço subaracnóideo podem exibir **endarterite obliterante** com infiltrados inflamatórios e acentuado espessamento da íntima. Ao exame microscópico existem misturas de linfócitos, plasmócitos plasmáticos e macrófagos. Os casos exuberantes exibem granulomas bem formados, muitas vezes com necrose caseosa e células gigantes, similares às lesões da tuberculose em outros lugares.

Infecções por Espiroqueta

A neurossífilis, um estágio terciário da sífilis, ocorre em cerca de 10% das pessoas com infecção por *Treponema pallidum* não tratada. Os pacientes com infecção pelo HIV correm risco maior de neurossífilis, que frequentemente é mais agressiva e grave nesse contexto. A infecção pode produzir meningite crônica (*neurossífilis meningovascular*), envolvendo normalmente a base do cérebro, muitas vezes com endarterite obliterante rica em plasmócitos e linfócitos. Também pode haver envolvimento parenquimatoso pelos espiroquetas (*neurossífilis parética*), levando a perda neuronal e proliferação acentuada de células da micróglia em forma de bastão. Clinicamente, essa forma da doença causa perda progressiva insidiosa das funções mentais e físicas, alterações de humor (incluindo delírios de grandeza) e, no fim das contas, demência grave. A *tabes dorsalis* é outra forma de neurossífilis que resulta do dano aos nervos sensoriais nas raízes dorsais que produz comprometimento do senso de posição articular e ataxia (ataxia locomotora); perda da sensação de dor, levando a danos na pele e articulação (articulações de Charcot); outros transtornos sensoriais, particularmente as "dores fulgurantes"; e ausência de reflexos tendinosos profundos.

A neuroborreliose representa o envolvimento do sistema nervoso pelo espiroqueta *Borrelia burgdoferi*, o patógeno da doença de Lyme. Os sinais e sintomas neurológicos são altamente variáveis e incluem a meningite asséptica, as paralisias do nervo facial, a encefalopatia branda e as polineuropatias.

Infecções Parenquimatosas

Toda a gama de patógenos infecciosos (de vírus a parasitas) tem potencial para infectar o cérebro, muitas vezes em padrões característicos. Em geral, as infecções virais são difusas, as infecções bacterianas (quando não associadas com a meningite) são localizadas, enquanto outros organismos produzem padrões mistos. Nos hospedeiros imunossuprimidos, o envolvimento mais disseminado com qualquer agente é típico.

Abscessos Cerebrais

Os abscessos cerebrais quase sempre são causados por infecções bacterianas. Eles podem surgir pela implantação direta dos organismos, pela extensão local de focos adjacentes (mastoidite, sinusite paranasal) ou disseminação hematogênica (normalmente de um local primário no coração, pulmões ou ossos distais, ou após extração dentária). As condições predisponentes incluem endocardite bacteriana aguda, da qual são liberados êmbolos sépticos que podem produzir múltiplos abscessos; doença cardíaca cianótica congênita, associada com uma derivação da direita para a esquerda e perda da filtração pulmonar dos organismos; e infecções pulmonares crônicas, como nas bronquiectasias que fornecem uma fonte de micróbios que se espalham por via hematogênica.

Os abscessos são lesões destrutivas, e os pacientes quase invariavelmente apresentam déficits focais progressivos e também sinais gerais relacionados ao aumento da pressão intracraniana. A contagem de leucócitos e os níveis de proteína do LCR geralmente são altos, enquanto o teor de glicose tende a ser normal. Uma fonte de infecção sistêmica ou local pode estar aparente ou ter deixado de ser sintomática. O aumento da pressão intracraniana e a herniação progressiva podem ser fatais, e a ruptura do abscesso pode levar a ventriculite, meningite e trombose do seio venoso. A cirurgia e os antibióticos reduzem a elevada taxa de mortalidade, com a intervenção precoce levando a resultados melhores.

MORFOLOGIA

Os abscessos são lesões distintas, com necrose liquefativa central e uma cápsula fibrosa circundante (Fig. 22-16, B). Ao exame microscópico, o centro necrótico é circundado por edema e tecido de granulação, frequentemente com vascularização exuberante. Fora da cápsula fibrosa está uma zona de gliose reativa.

Encefalite Viral

A encefalite viral é uma infecção parenquimatosa do cérebro que quase invariavelmente está associada com inflamação meníngea (e, portanto, é mais corretamente chamada de *meningoencefalite*). Embora diferentes vírus possam exibir padrões variados de lesão, os traços histológicos mais característicos são os infiltrados da célula mononuclear perivascular e parenquimatosa, os nódulos microgliais e a neuronofagia (Fig. 22-17, A e B). Certos vírus também formam corpos de inclusão característicos.

O sistema nervoso é particularmente suscetível a certos vírus, como o da raiva e o da pólio. Alguns vírus infectam tipos específicos de células do SNC, enquanto outros envolvem preferencialmente certas regiões do cérebro (como os lóbulos temporais mediais ou o sistema límbico), que se situam ao longo da rota de entrada viral. A infecção viral intrauterina pode provocar

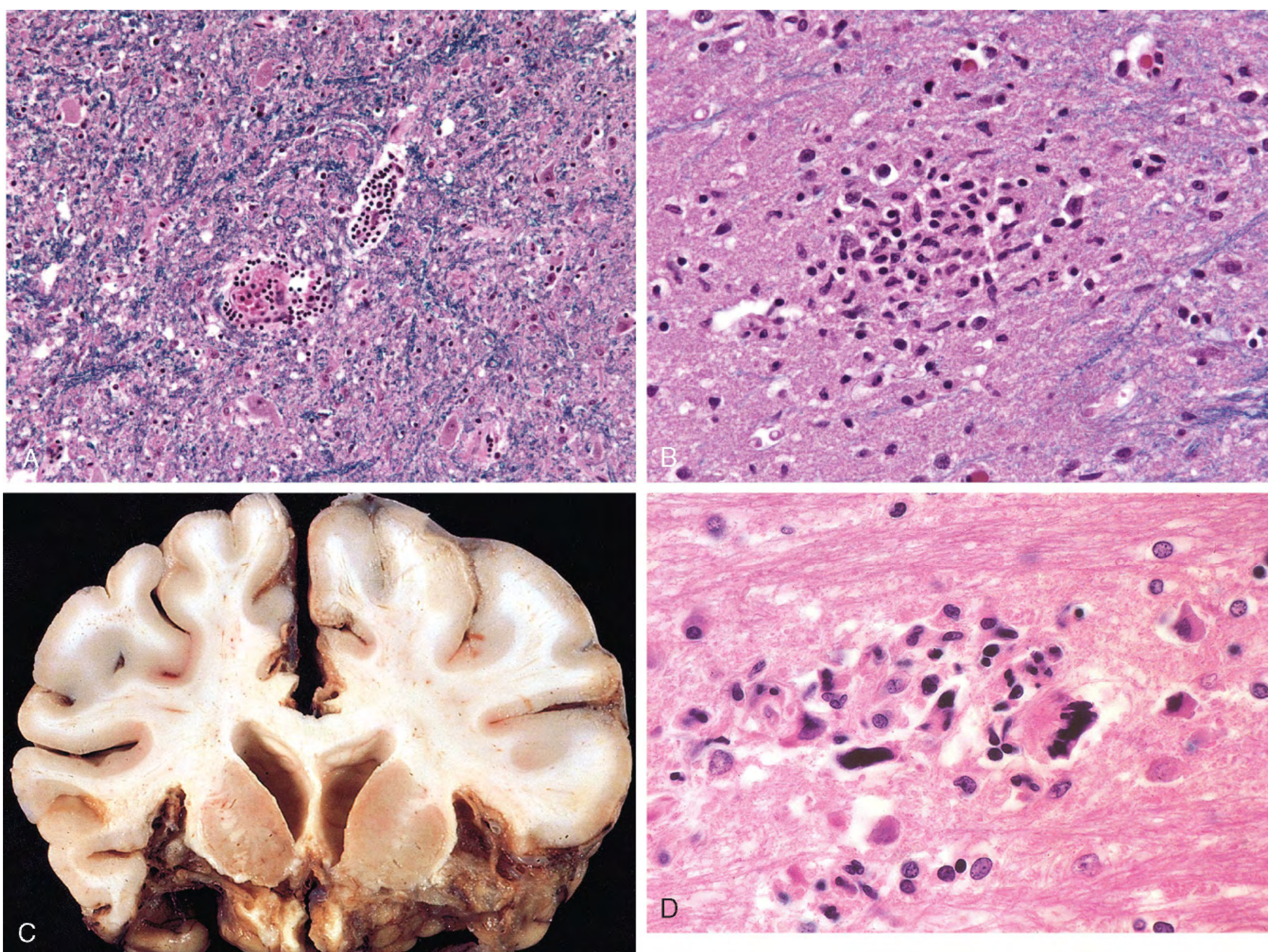


Figura 22-17 Infecções virais. **A** e **B**, Os achados característicos em muitas formas de meningite viral incluem o embainhamento perivascular por linfócitos (**A**) e dos nódulos microgliais (**B**). **C,** Encefalite do herpes exibindo destruição ampla dos lobos temporal frontal inferior e temporal anterior. **D,** Encefalite do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Observe o acúmulo de micróglia formando um nódulo microglial e célula gigante multinucleada. *(C, Cortesia do Dr. T.W. Smith, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts.)*

malformações congênitas, como ocorre com a rubéola. Além da infecção direta do sistema nervoso, o SNC também pode ser lesionado pelos mecanismos imunes após infecções virais sistêmicas.

Arbovírus

Os arbovírus (vírus transmitidos por artrópodes) são uma causa importante de encefalite epidêmica, especialmente nas regiões tropicais do mundo, e capazes de causar morbidade grave e alta mortalidade. Entre os tipos encontrados com mais frequência estão a encefalite equina do leste e do oeste e a infecção pelo vírus do Nilo ocidental. Os pacientes desenvolvem sintomas neurológicos generalizados como, por exemplo, convulsões, confusão, delírio e estupor ou coma, bem como sinais focais, como assimetria de reflexos e paralisias oculares. O LCR geralmente é incolor, mas com pressão ligeiramente elevada e pleocitose neutrofílica precoce que se transforma rapidamente em linfocitose; o nível proteico é elevado, mas a glicose é normal.

MORFOLOGIA

As encefalites do arbovírus produzem um quadro histopatológico similar. Caracteristicamente, há meningoencefalite linfocítica perivascular (às vezes com neutrófilos; Fig. 22-17, A). É observada necrose multifocal das substâncias cinzenta e branca, muitas vezes associada com neuronofagia, fagocitose do resíduo neuronal, bem como coleções localizadas de micróglias, chamadas nódulos microgliais (Fig. 22-17, B). Nos casos graves, pode haver vasculite necrosante com hemorragias focais associadas.

Vírus do Herpes

A encefalite por HSV-1 pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas é mais comum nas crianças e adultos jovens. Ela se manifesta tipicamente com alterações no humor, memória e comportamento, refletindo o envolvimento dos lobos frontal e temporal. A encefalite recorrente por HSV-1 às vezes é associada a mutações herdadas que interferem na sinalização do receptor *toll-like* (especificamente a sinalização do TLR-3), que tem papel importante na defesa antiviral.

MORFOLOGIA

A encefalite pelo herpes começa nas regiões inferior e medial dos lobos temporais e giros orbitais dos lobos frontais e, nos

casos mais graves, os envolve (Fig. 22-17, C). A infecção é necrosante e, muitas vezes, hemorrágica nas regiões mais gravemente afetadas. Os infiltrados inflamatórios perivasculares normalmente estão presentes e podem ser encontradas grandes inclusões virais intranucleares eosinofílicas (corpos de Cowdry do tipo A), tanto nos neurônios quanto nas células gliais.

O HSV-2 também infecta o sistema nervoso, geralmente na forma de meningite nos adultos. A encefalite grave disseminada ocorre em muitos neonatos de parto normal em mulheres com infecções genitais primárias ativas por HSV.

O vírus varicela-zoster (VZV) provoca varicela durante a infecção primária, geralmente sem qualquer evidência de envolvimento neurológico. O vírus estabelece infecção latente nos neurônios dos gânglios da raiz dorsal. A reativação nos adultos se manifesta como erupção de pele dolorosa e vesicular na distribuição de um ou alguns dermátomos (*herpes-zoster*). Geralmente é um processo autolimitado, mas pode haver uma síndrome de dor persistente na região afetada (*neuralgia pós-herpética*). O VZV também pode causar arterite granulomatosa que pode levar a infartos teciduais. Nos pacientes imunossuprimidos, pode ocorrer encefalite aguda por herpes zoster. Os corpos de inclusão podem ser encontrados nas células gliais e neurônios.

Citomegalovírus

O CMV infecta o sistema nervoso nos fetos e pessoas imunossuprimidas. Todas as células dentro do SNC (neurônios, células gliais, epêndima e endotélio) são suscetíveis à infecção. A infecção intrauterina causa necrose periventricular, seguida posteriormente por microcefalia com calcificação periventricular. Quando os adultos são infectados, o CMV produz uma encefalite subaguda, também frequentemente mais grave na região periventricular. As lesões podem ser hemorrágicas e conter células de inclusão viral típicas.

Vírus da Pólio

O vírus da pólio é um enterovírus que costuma provocar gastroenterite subclínica ou branda; em parcela mínima dos casos, ele invade secundariamente o sistema nervoso e danifica os neurônios motores na medula espinhal e no tronco encefálico (poliomielite paralítica). Com a perda dos neurônios motores, ele produz uma paralisia flácida com perda de massa muscular e hiporreflexia na região correspondente do corpo. Na doença aguda, pode ocorrer a morte em consequência da paralisia dos músculos respiratórios. Muito depois de a infecção se resolver, tipicamente 25-35 anos após a doença inicial, pode aparecer uma *síndrome pós-pólio* de fraqueza progressiva associada com diminuição do volume muscular e dor. A causa dessa síndrome é obscura. Uma hipótese é que os neurônios motores que sobrevivem à agressão inicial brotam novas terminações nervosas para compensar a morte dos neurônios vizinhos e que, ao longo do tempo, as demandas adicionais depositadas sobre esses neurônios levam à lesão que diminui a função ou provoca a morte celular.

Vírus da Raiva

A raiva é uma infecção encefálica grave transmitida aos seres humanos por animais raivosos, geralmente através de mordida. Vários mamíferos são reservatórios naturais. A exposição a algumas espécies de morcego, mesmo sem evidência de mordida, também é um fator de risco. O vírus entra no SNC subindo ao longo dos nervos periféricos a partir do local da ferida, de modo que o período de incubação depende da distância entre a ferida e o cérebro, levando geralmente alguns meses. A doença se manifesta inicialmente com sintomas inespecíficos de mal-estar, dor de cabeça e febre. À medida que a infecção avança, o paciente exibe excitabilidade do SNC; o toque mais suave é doloroso, com violentas respostas motoras evoluindo para convulsões. A contratura da musculatura faríngea pode criar uma aversão à deglutição até mesmo de água (hidrofobia). Os períodos de mania e estupor evoluem para o coma e, finalmente, para a morte, tipicamente em decorrência da insuficiência respiratória.

Vírus da Imunodeficiência Humana

Nos primeiros 15 anos, mais ou menos, após o reconhecimento da AIDS, foram demonstradas alterações patológicas na necropsia em até 80-90% dos casos devido aos efeitos diretos do vírus sobre o sistema nervoso, às infecções oportunistas e ao linfoma primário do SNC. A introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) diminui a frequência desses efeitos secundários da infecção por HIV. No entanto, a disfunção cognitiva variando da demência branda à completa, agrupada sob o nome geral de *distúrbio neurocognitivo associado ao HIV* (HAND), continua a ser uma fonte de morbidade. Acredita-se que os sintomas cognitivos se originem da infecção por HIV nas células microgliais do cérebro. Isso leva à ativação das respostas imunes inatas, tanto nas células gliais infectadas quanto nas não infectadas. A lesão neuronal subsequente surge provavelmente de uma combinação de inflamação induzida por citocina e efeitos tóxicos das proteínas derivadas do HIV.

A meningite asséptica ocorre em 1-2 semanas a partir do início da infecção primária pelo HIV em cerca de 10% dos pacientes; os anticorpos contra o HIV podem ser demonstrados, e o vírus pode ser isolado do LCR. Os poucos estudos neurológicos das fases iniciais e agudas da invasão sintomática ou assintomática do sistema nervoso pelo HIV exibiram meningite linfocítica branda, inflamação perivascular e alguma perda de mielina nos hemisférios. Após a fase aguda, é comum encontrar encefalite por HIV (HIVE), caso as pessoas infectadas sejam necropsiadas.

MORFOLOGIA

A encefalite por HIV é mais bem caracterizada microscopicamente como uma reação inflamatória crônica com infiltrados de **nódulos microgliais** amplamente distribuídos, às vezes com focos de necrose tecidual e gliose reativa associados (Fig. 22-17, D). Os nódulos microgliais também são encontrados nas proximidades dos pequenos vasos sanguíneos que exibem células endoteliais anormalmente proeminentes e macrófagos perivasculares espumosos ou carregados de pigmento. Essas alterações ocorrem especialmente na substância branca subcortical, no diencéfalo e no tronco encefálico. Um componente importante do nódulo microglial é a **célula gigante multinucleada** derivada de macrófago. Em alguns casos, também há um transtorno da substância branca, caracterizado por áreas multifocais ou difusas de palidez da mielina com inchaços axonais associados e gliose. O HIV está presente nos macrófagos CD4+ mononucleares e multinucleares e na micróglia.

Poliomavírus e Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é provocada pelo vírus JC, um poliomavírus, que infecta preferencialmente os oligodendrócitos, resultando em desmielinização à medida que essas células são lesionadas e depois morrem. A maioria das pessoas exibe evidências sorológicas de exposição ao vírus JC

durante a infância e acredita-se que a LMP resulte da reativação do vírus, já que a doença se restringe às pessoas imunossuprimidas. Os pacientes desenvolvem sintomas e sinais neurológicos focais e incessantemente progressivos, com os estudos de imagem exibindo lesões extensas, muitas vezes multifocais e anulares na substância branca hemisférica ou cerebelar.

MORFOLOGIA

As lesões são áreas desiguais, irregulares e mal definidas de destruição da substância branca que aumentam à medida que a doença evolui (Fig. 22-18). Cada lesão é uma área de desmielinização no centro da qual se encontram macrófagos carregados de lipídios e uma quantidade reduzida de axônios. Nas bordas da lesão estão os núcleos dos oligodendrócitos bastante aumentados cuja cromatina é substituída por inclusões virais anfofílicas com aspecto vítreo. O vírus também infecta os astrócitos, levando a formas gigantes bizarras com núcleos irregulares, hipercromáticos e, às vezes, múltiplos que podem ser confundidos com tumor.

Encefalite Fúngica

As infecções fúngicas produzem normalmente granulomas ou abscessos parenquimatosos, muitas vezes associados a meningite. As infecções fúngicas mais comuns possuem padrões diferenciados:

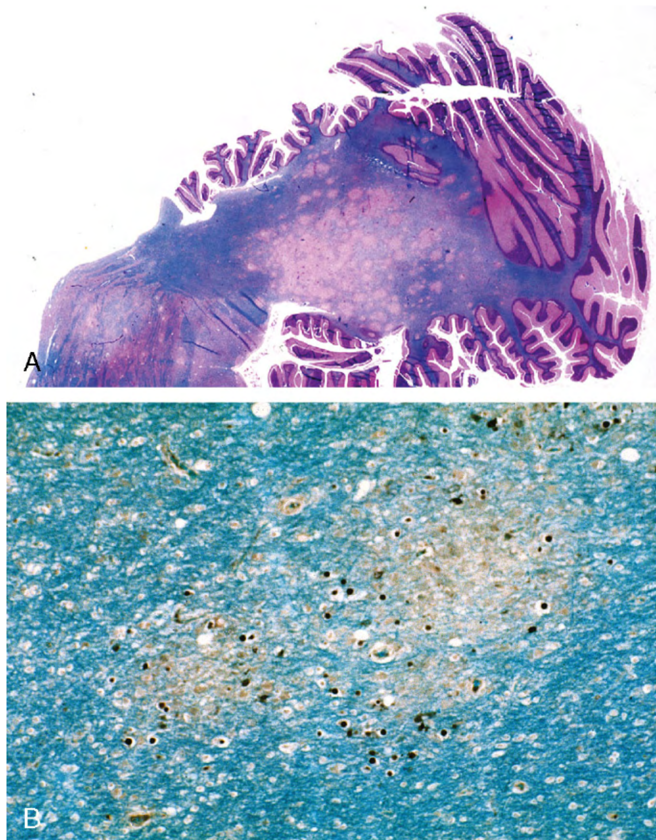


Figura 22-18 Leucoencefalopatia multifocal progressiva. **A,** Seção corada para mielina exibindo áreas irregulares e mal definidas de desmielinização que se tornam confluentes nos locais. **B,** Núcleos de oligodendrócitos aumentados, corados para antígenos virais, circundam uma área de perda precoce de mielina.

- A *Candida albicans* costuma produzir múltiplos microabscessos, com ou sem formação de granuloma.
- *Mucormicose* é o termo utilizado para descrever as infecções rinocerebrais causadas por vários fungos pertencentes à ordem dos Mucorales. Ela se apresenta tipicamente como uma infecção da cavidade ou seios nasais de paciente diabético com cetoacidose, podendo se propagar para o cérebro através da invasão vascular ou pela extensão direta através da placa cribriforme. A propensão do Mucor para invadir o cérebro o coloca diretamente à parte dos demais fungos que tendem a alcançar o cérebro pela disseminação hematogênica a partir dos sítios distantes.
- O *Aspergillus fumigatus* tende a causar um padrão diferenciado de infecções hemorrágicas sépticas amplamente disseminadas devido à sua acentuada predileção pela invasão da parede do vaso sanguíneo e subsequente trombose.
- O *Cryptococcus neoformans* pode causar tanto meningite quanto meningoencefalite, muitas vezes no contexto da imunossupressão. Pode ser fulminante e fatal em apenas duas semanas ou exibir comportamento indolente, evoluindo ao longo de meses ou anos. O LCR pode ter poucas células, mas proteína elevada e leveduras encapsuladas mucoides podem ser visualizadas em preparações por *India ink*. A extensão para dentro do cérebro acompanha os vasos pelos espaços de Virchow-Robin. À medida que os organismos proliferam, esses espaços se expandem, dando origem a uma aparência de "bolha de sabão" (Fig. 22-19). O diagnóstico normalmente é estabelecido por um teste positivo para antígenos criptocócicos no LCR ou no sangue.

Nas áreas endêmicas, o *Histoplasma capsulatum*, o *Coccidioides immitis* e o *Blastomyces dermatitidis* também podem infectar o SNC, especialmente no contexto da imunossupressão.

Outras Meningoencefalites

Embora ampla gama de outros organismos possa infectar o sistema nervoso e o seu revestimento, apenas três entidades específicas são consideradas aqui.

Toxoplasmose cerebral. A infecção cerebral com o protozoário *Toxoplasma gondii* pode ocorrer nos adultos imunossuprimidos ou nos neonatos que adquirem o organismo transplacentalmente da mãe com infecção ativa. Nos adultos, os sintomas clínicos são subagudos, evoluindo durante um período de 1-2 semanas, podendo ser focais ou difusos. Devido à inflamação e ruptura da barreira hematoencefálica nos locais de infecção, os estudos de imagem por tomografia computadorizada e ressonância magnética costumam exibir edema em torno das lesões (as chamadas lesões anulares). Nos neonatos infectados no útero, a infecção produz classicamente a tríade de coriorretinite, hidrocefalia e calcificações intracranianas. Compreensivelmente, as anomalias do SNC são mais graves quando a infecção ocorre no início da gestação, durante os estágios clínicos do desenvolvimento cerebral. A necrose das lesões periventriculares dá origem a calcificações secundárias e também a inflamação e gliose, que podem levar à obstrução do aqueduto de Sylvius e à hidrocefalia.

MORFOLOGIA

Quando a infecção é adquirida nos adultos imunossuprimidos, o cérebro exibe abscessos, frequentemente múltiplos e na maioria das vezes envolvendo o córtex cerebral (perto da junção entre as substâncias cinzenta e branca) e os núcleos

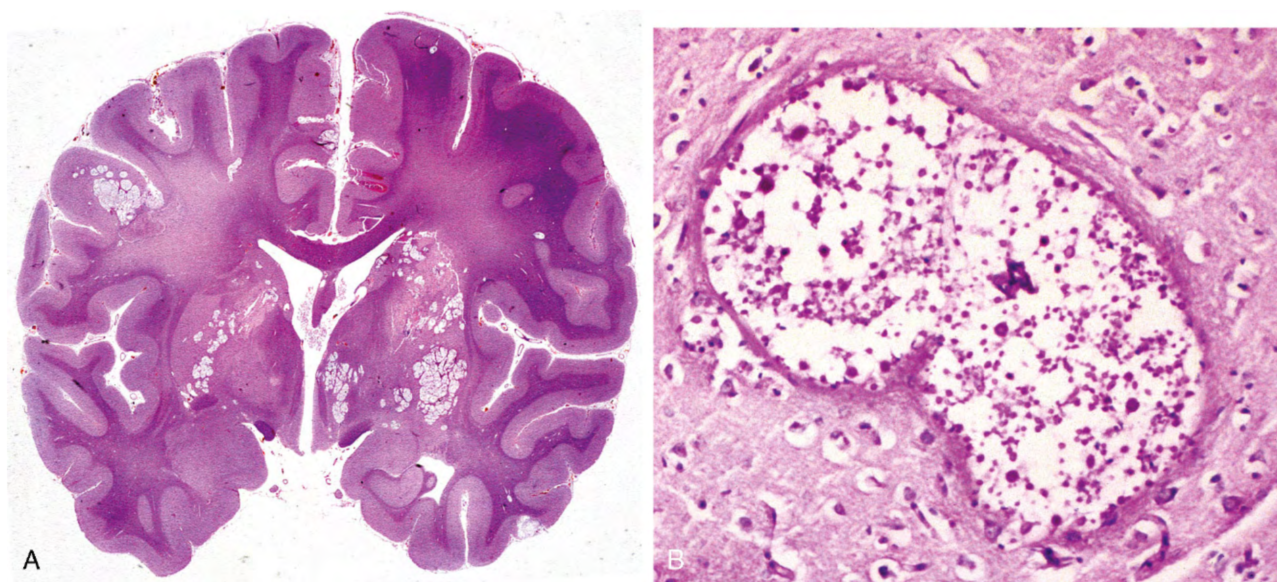


Figura 22-19 Infecção criptocócica. **A,** Corte do cérebro inteiro exibindo as várias áreas de destruição tecidual associadas com a disseminação dos organismos nos espaços perivasculares. **B,** Em ampliação maior, é possível ver os criptococos nas lesões.

cinzentos profundos. As lesões agudas consistem em focos centrais de necrose com petéquias variáveis circundadas por inflamação aguda e crônica, infiltração de macrófagos e proliferação vascular. Tanto os taquizoítos livres quanto os bradizoítos em cistos podem ser encontrados na periferia dos focos necróticos (Fig. 22-20).

Cisticercose. Cisticercose é a consequência de uma infecção em estágio final pela *Tenia solium*. Se os organismos larvais ingeridos deixarem o lúmen do trato gastrointestinal, onde se desenvolveriam em tênias maduras, eles formam um cisto. Os cistos podem ser encontrados por todo o corpo, mas são comuns dentro do cérebro e no espaço subaracnóideo. A cisticercose se manifesta tipicamente como lesão do tipo massa e pode provocar convulsões. Os sintomas podem se intensificar quando o organismo encistado morre, como acontece após a terapia.

O organismo se encontra dentro de um cisto com revestimento liso. As paredes do corpo e os ganchos de partes da boca são reconhecidos com mais frequência. Se o organismo encistado tiver morrido, pode haver um infiltrado inflamatório intenso no cérebro circundante, muitas vezes incluindo eosinófilos que podem estar associados a gliose acentuada.

Amebíase. A *meningoencefalite amébica* se manifesta com síndromes clínicas diferentes, dependendo do patógeno responsável. A *Naegleria* spp., associada com natação em água doce quente e parada, provoca encefalite necrosante rapidamente fatal. Por outro lado, a *Acanthamoeba* causa megaencefalite granulomatosa crônica.

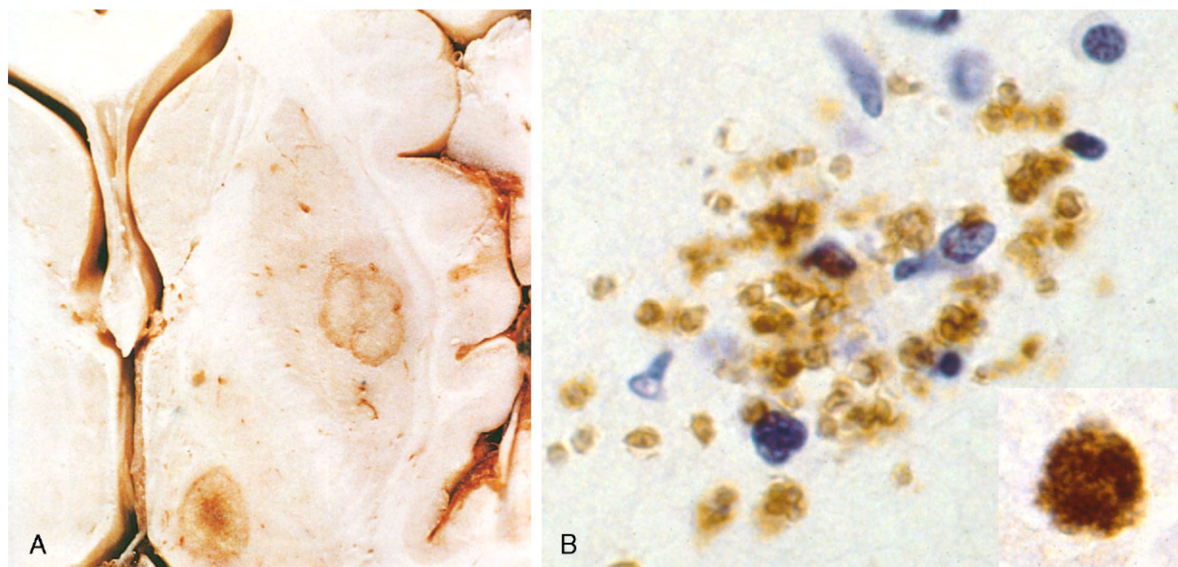


Figura 22-20 Infecção por *Toxoplasma*. **A,** Os abscessos estão presentes no putâmen e no tálamo. **B,** Taquizoítos livres são demonstrados pela coloração imuno-histoquímica. *Destaque*, Bradizoítos presentes como pseudocisto, mais uma vez destacados pela coloração imuno-histoquímica.

Doenças Priônicas

As doenças priônicas são um grupo de transtornos raros, porém fascinantes, que incluem formas esporádicas, familiares, iatrogênicas e variantes da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD), bem como doenças animais, como o tremor epizoótico nos ovinos e a encefalopatia espongiforme no gado bovino ("doença da vaca louca"). Ao contrário de outras doenças infecciosas, o agente nas doenças priônicas é uma forma anormal de uma proteína celular. Essa proteína, chamada proteína priônica (PrP), pode sofrer uma mudança de conformação da sua forma normal (PrP^c) para uma conformação anormal chamada PrP^{sc} (*sc* para *scrapie*, ou tremor epizoótico). A PrP normalmente é rica em α-hélices, mas a PrP^{sc} tem alto teor de β-lâminas, uma característica que a torna resistente à proteólise (daí o termo alternativo para a forma patogênica, PrP^{res} — isto é, resistente à protease). O mais importante é que, quando a PrP^{sc} interage fisicamente com as moléculas da PrP, ela as induz a adotar também a conformação da PrP^{sc} (Fig. 22-21), uma propriedade que contribui para a "natureza infecciosa" da PrP^{sc}. Ao longo do tempo, esse processo autoamplificador leva ao acúmulo de alta carga de moléculas de PrP^{sc} patogênicas no cérebro. A PrP^c também pode mudar a sua conformação espontaneamente (mas em frequência extremamente baixa), contribuindo para os casos esporádicos de doença priônica (sCJD). Certas mutações no gene que codifica a PrP^c (*PRNP*) aceleram a taxa de alteração conformacional espontânea; essas variantes estão associadas com o início precoce das formas familiares da doença priônica (fCJD). O acúmulo de PrP^{sc} no tecido neural parece ser a causa da lesão celular, mas os mecanismos subjacentes às alterações citopáticas e à eventual morte neuronal ainda são desconhecidos.

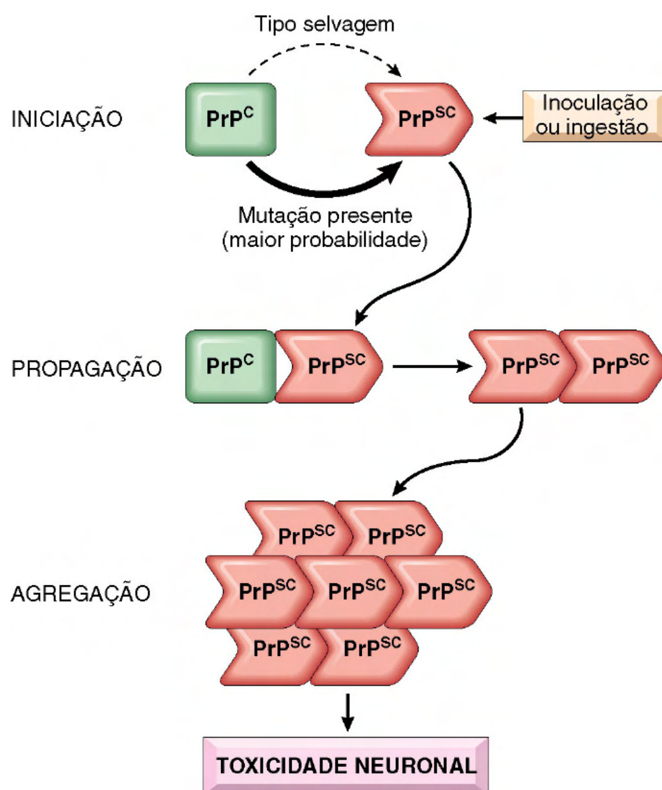


Figura 22-21 Patogenia da doença priônica. A PrP^c α-helicoidal pode mudar para a conformação de β-lâmina PrP^{sc}, um evento que ocorre em frequência muito mais alta na doença familiar associada com as mutações da linha germinativa da PrP. A PrP^{sc} também pode ser de fontes exógenas, como os alimentos contaminados, a instrumentação médica ou os medicamentos. Uma vez presente, a PrP^{sc} converte outras moléculas de PrP^c em PrP^{sc} através de interação física e acaba levando à formação de agregados de PrP^{sc} patogênicos.

Doença de Creutzfeldt-Jakob

A CJD é uma doença demencial de progressão rápida, com duração típica da primeira manifestação de mudanças súbitas na memória e comportamento até a morte de apenas sete meses. É esporádica em aproximadamente 85% dos casos e tem incidência anual mundial em torno de um por milhão. Embora afete frequentemente as pessoas com mais de 70 anos de idade, as formas familiares causadas por mutações no *PRNP* podem surgir nas pessoas mais jovens. De acordo com a natureza infecciosa da PrP^{sc}, há casos bem estabelecidos de transmissão iatrogênica por eletrodos de implantação profunda contaminados e preparações de hormônio do crescimento humano.

MORFOLOGIA

A progressão até a morte na CJD geralmente é tão rápida que existem poucas (se houver) evidências macroscópicas de atrofia cerebral. No exame microscópico, o achado patognomônico é uma **transformação espongiforme do córtex cerebral e das estruturas da substância cinzenta profunda** (caudado, putâmen); esse processo multifocal resulta na formação irregular de pequenos vacúolos microscópicos, aparentemente vazios, de tamanhos variados dentro do neurófilo e, às vezes, no pericário dos neurônios (Fig. 22-22, A). Nos casos avançados, há perda neuronal grave, gliose reativa e às vezes expansão das áreas vacuolizadas para dentro de espaços similares a cistos ("estado esponjoso"). Não há infiltrado inflamatório. A coloração imuno-histoquímica demonstra a presença de PrP^{sc} resistente à proteinase K no tecido, enquanto o *western blotting* de amostras do tecido após a digestão parcial da protease permite a detecção da PrP^{sc} diagnóstica.

Variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob

A partir de 1995, começaram a aparecer casos de doença similares à CJD no Reino Unido. Os achados neuropatológicos e as características moleculares desses novos casos eram similares aos da CJD, sugerindo uma relação estreita entre as duas doenças, ainda que esse novo transtorno fosse diferente da CJD típica em vários aspectos importantes: a doença afetava os adultos jovens, os transtornos de comportamento figuravam com destaque nos estágios iniciais da doença, e a síndrome neurológica avançava mais lentamente do que nas outras formas de CJD. Múltiplas linhas de evidência indicam que essa nova doença, chamada *variante da doença de Creutzfeldt-Jakob* (vCJD), é uma consequência da exposição à doença priônica do gado, chamada encefalopatia espongiforme bovina. Agora também tem sido documentada a transmissão por transfusão sanguínea. Essa forma variante tem aparência patológica similar à dos outros tipos de CJD, com alteração espongiforme e ausência de inflamação. No entanto, na vCJD há abundância de placas amiloides corticais circundadas pela alteração espongiforme (Fig. 22-22, B).

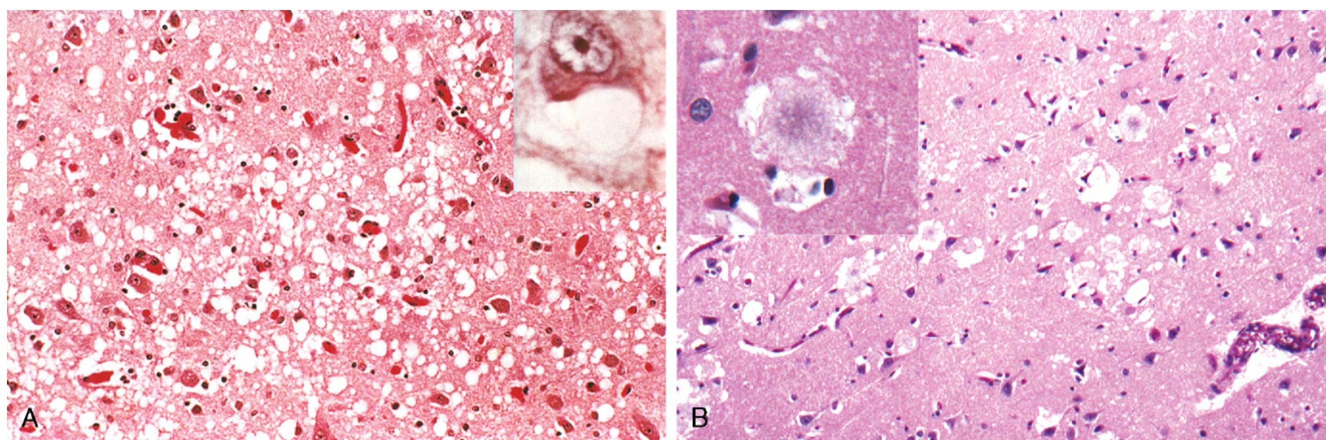


Fig. 22-22 Doença priônica. **A,** Os aspectos histológicos da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) incluem alteração espongiforme no córtex cerebral. *Destaque*, Grande ampliação do neurônio com vacúolos. **B,** A variante da CJD (vCJD) é caracterizada por placas amiloides (ver *destaque*) que se situam nas regiões de maior alteração espongiforme.

RESUMO

Infecções do Sistema Nervoso

- Os patógenos, dos vírus aos parasitas, podem infectar o cérebro; além disso, a doença priônica é uma doença transmissível induzida por proteína exclusiva do sistema nervoso.
- Diferentes patógenos utilizam rotas distintas para chegar ao cérebro e provocam padrões de doença diferentes.
- As infecções bacterianas podem causar meningite, abscessos cerebrais ou meningoencefalite crônica.
- As infecções virais podem causar meningite ou meningoencefalite.
- O HIV pode causar diretamente a meningoencefalite ou afetar indiretamente o cérebro, aumentando o risco de infecções oportunistas (toxoplasmose, CMV) ou linfoma do SNC.
- As doenças priônicas são transmitidas por uma forma alterada de uma proteína celular normal. Elas podem ser esporádicas, transmitidas ou herdadas.

DOENÇAS PRIMÁRIAS DA MIELINA

Dentro do SNC, os axônios são embainhados firmemente pela mielina, um isolante elétrico que permite a propagação veloz dos impulsos neurais. A mielina consiste em várias camadas de membranas plasmáticas altamente especializadas em estreita aposição, que são montadas pelos oligodendrócitos. Embora os axônios mielinizados estejam presentes em todas as áreas do cérebro, eles são o componente dominante na substância branca; portanto, a maioria das doenças da mielina é principalmente um transtorno da substância branca. A mielina nos nervos periféricos é similar à mielina no SNC, mas tem várias diferenças importantes: (1) a mielina periférica é produzida pelas células de Schwann, não pelos oligodendrócitos; (2) cada célula de Schwann em um nervo periférico fornece mielina para apenas um internodo, enquanto no SNC muitos internodos são criados por processos provenientes de um único oligodendrócito; e (3) as proteínas especializadas e os lipídeos também são diferentes. Portanto, a maioria das doenças da mielina do SNC não envolve os nervos periféricos em qualquer nível relevante e vice-versa.

Em geral, as doenças que envolvem a mielina são separadas em dois grandes grupos:

- As *doenças desmielinizantes* do SNC são condições adquiridas caracterizadas pelo dano preferencial à mielina anteriormente normal. As doenças mais comuns nesse grupo resultam de lesão imunomediada, como esclerose múltipla (EM) e transtornos relacionados. Outros processos que podem causar esse tipo de doença incluem a infecção viral dos oligodendrócitos, como na leucoencefalopatia multifocal progressiva (ver anteriormente), e a lesão causada por fármacos e outros agentes tóxicos.
- Por outro lado, nas *doenças desmielinizantes*, a mielina não é formada adequadamente ou tem cinética de rotatividade anormal. Como se poderia esperar, as doenças desmielinizantes estão associadas com mutações que perturbam a função das proteínas necessárias para a formação das bainhas de mielina normais. Outro termo geral para essas doenças é *leucodistrofia*.

Esclerose Múltipla

A EM é um transtorno desmielinizante autoimune caracterizado por *episódios distintos de déficits neurológicos, separados no tempo, atribuíveis a lesões na substância branca separadas no espaço*. Trata-se do mais comum dos transtornos desmielinizantes, tendo prevalência de aproximadamente uma por 1.000 pessoas na maior parte dos Estados Unidos e da Europa. A doença pode se tornar clinicamente visível em qualquer idade, embora o início na infância ou após os 50 anos de idade seja relativamente raro. As mulheres são duas vezes mais afetadas do que os homens. Na maioria dos pacientes com EM, a doença exibe episódios de recidiva e remissão do déficit neurológico. A frequência das recidivas tende a diminuir durante o curso da doença, mas a deterioração neurológica estável é característica em um subconjunto de pacientes.

PATOGENIA

Acredita-se que a EM, como outras doenças autoimunes, seja causada por uma combinação de fatores ambientais e genéticos que resultam em perda de tolerância às próprias proteínas (nesse caso, antígenos de mielina). A natureza do agente de iniciação, muitas vezes sugerida como um agente infeccioso, continua incerta. Muitas linhas de investigação indicam uma contribuição importante dos fatores genéticos para o risco de desenvolvimento da EM. O risco da doença é 15 vezes mais alto quando ela está presente em um parente de primeiro grau, e a taxa de concordância dos gêmeos monozigóticos é de aproximadamente 25%, com taxa muito mais baixa para gêmeos dizigóticos. Uma fração significativa do risco genético para EM é atribuível às variantes do HLA-DR, com o alelo DR2 sendo o que aumenta de maneira mais significativa o risco de desenvolver EM. Muitos outros polimorfismos genéticos foram associados à doença por estudos de associação no nível do genoma. Dois deles que despertaram interesse recente são os polimorfismos nos receptores de codificação dos genes para as citocinas IL-2 e IL-7, que reconhecidamente controlam a ativação, e a regulação das respostas imunes mediadas por célula T.

Em vista da proeminência das células inflamatórias crônicas dentro e em torno das placas de EM e também em vista da evidência genética, acredita-se que a destruição da mielina imunomediada tenha papel central na EM. Evidências provenientes de estudos com seres humanos e também das encefalomielites alérgicas experimentais — um modelo animal de EM no qual a desmielinização e a inflamação ocorrem após a imunização com mielina, proteínas de mielina ou certos peptídeos das proteínas de mielina — sugeriu que uma gama de células imunes contribui para o desenvolvimento da lesão na EM. Foi sugerido o papel central das células T CD4+ com aumento nas células T_H17 e T_H1 CD4 + + considerado componente crítico da lesão na mielina. Também há evidências de contribuições importantes das células CD8+ T e B. Embora a EM seja caracterizada pela presença de desmielinização fora de proporção com a perda axonal, ocorre alguma lesão aos axônios. Os efeitos tóxicos dos linfócitos, macrófagos e suas moléculas secretadas foram implicados na iniciação do processo de lesão axonal, algumas vezes levando até mesmo à morte neuronal.

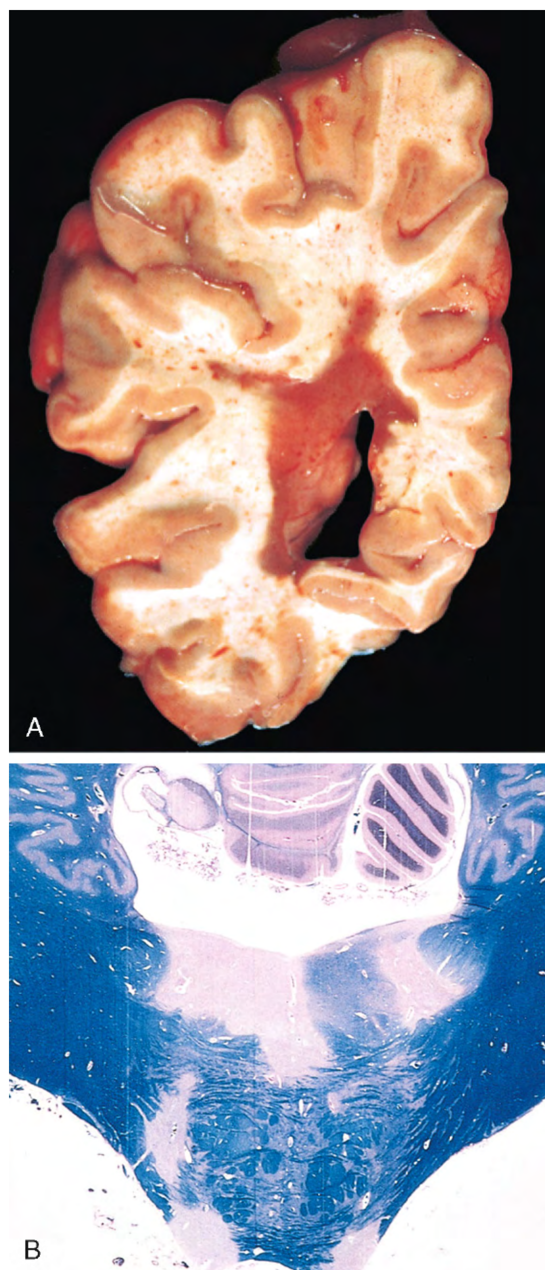


Figura 22-23 Esclerose múltipla (EM). **A,** Corte a fresco do cérebro exibindo uma placa em torno do corno occipital do ventrículo lateral. **B,** Regiões não coradas de desmielinização (placas de EM) em torno do quarto ventrículo. Luxol *fast blue* + ácido periódico + reativo de Schiff para mielina.

MORFOLOGIA

A EM é basicamente uma doença da substância branca, com as áreas afetadas exibindo lesões múltiplas, bem circunscritas, ligeiramente deprimidas, de aspecto vítreo, acinzentadas e forma irregular, chamadas de **placas** (Fig. 22-23, A). Elas surgem com mais frequência perto dos ventrículos. Também são frequentes nos nervos ópticos e no quiasma, no tronco encefálico, nos tratos fibrosos ascendentes ou descendentes, no cerebelo e na medula espinhal. As lesões possuem bordas nitidamente definidas em nível microscópico (Fig. 22-23, B). Em uma **placa ativa** há evidência de rompimento da mielina em curso com macrófagos abundantes contendo resíduos de mielina. Os linfócitos e macrófagos estão presentes, majoritariamente, como infiltrados perivasculares. As pequenas lesões ativas estão centradas nas pequenas veias. Os axônios são relativamente preservados, mas podem ter o seu número reduzido.

As placas ativas são divididas em quatro classes, com apenas uma delas sendo observada em determinado paciente afetado. Os padrões microscópicos reconhecidos são o **tipo I**, que possui infiltrados de macrófagos com margens nítidas; o **tipo II**, similar ao tipo I, mas que também exibe deposição do complemento (sugerindo um componente mediado por anticorpo); o **tipo III**, com bordas menos bem definidas e apoptose do oligodendrócito; e o **tipo IV**, com perda de oligodendrócito não apoptótica. Quando as placas se tornam quiescentes (**placas inativas**), a inflamação praticamente desaparece, deixando para trás pouca ou nenhuma mielina. Pelo contrário, a proliferação astrocítica e a gliose são proeminentes.

Características Clínicas

O curso da EM é variável, mas frequentemente há várias *recidivas* seguidas por episódios de *remissão*; tipicamente, a recuperação durante as remissões não é completa. Em consequência, ao longo do tempo costuma haver acúmulo gradual de déficits neurológicos. Os estudos de imagem têm demonstrado que quase sempre há mais lesões no cérebro dos pacientes com EM do que se poderia prever a partir do exame clínico e que as lesões podem ir e vir com muito mais frequência do que se suspeitava anteriormente. Pode haver alterações na função cognitiva, mas frequentemente são muito mais brandas do que os outros déficits. Em qualquer paciente, individualmente, é difícil prever quando vai ocorrer a próxima recidiva; a maioria dos tratamentos atuais, que se destinam a controlar a resposta imune, visa diminuir a frequência e a gravidade das recidivas em vez de recuperar a função perdida.

O LCR nos pacientes com EM exibe um nível de proteína ligeiramente elevado com proporção maior de imunoglobulina; em um terço dos casos, há fagocitose moderada. Quando a imunoglobulina é mais examinada, normalmente são identificadas *faixas oligoclonais*. Esses anticorpos são direcionados contra uma série de alvos antigênicos e podem ser utilizados como marcadores da atividade da doença. Embora as células B estejam claramente envolvidas na patogenia da EM, a contribuição desses anticorpos característicos para o processo da doença é desconhecida.

Outras Doenças Desmielinizantes Adquiridas

A desmielinização imunomediada pode ocorrer após uma série de doenças infecciosas sistêmicas, incluindo as doenças virais relativamente brandas. Não se acredita que estejam relacionadas à disseminação direta dos agentes infecciosos para o sistema nervoso. Pelo contrário, acredita-se que as células imunes que respondem aos antígenos associados ao patógeno sejam de reação cruzada com os antígenos da mielina, resultando no dano a essa mielina.

Existem dois padrões gerais de reações autoimunes pós-infecciosas à mielina; ao contrário da EM, essas reações estão associadas com doenças monofásicas de início agudo. Na *encefalomielite disseminada aguda*, os sintomas se desenvolvem 1-2 semanas após infecção antecedente e são não localizados (dor de cabeça, letargia e coma), ao contrário dos achados focais da EM. Os sintomas evoluem rapidamente, e a doença é fatal em até 20% dos casos; nos demais pacientes, há recuperação completa. A *encefalomielite hemorrágica necrosante aguda* é o transtorno relacionado mais devastador que afeta tipicamente os adultos jovens e as crianças.

A *neuromielite óptica* (NMO) é uma doença desmielinizante inflamatória centrada nos nervos ópticos e na medula espinhal. Considerada anteriormente como uma forma de EM com regiões anatômicas de suscetibilidade estereotípicas, hoje é reconhecida como um transtorno autoimune mediado por anticorpo. Os anticorpos para o canal de água aquaporina 4 são diagnósticos e patogênicos.

A *mielinólise pontina central* é um processo não imune caracterizado pela perda de mielina envolvendo o centro da ponte, com mais frequência após a correção rápida da hiponatremia. O mecanismo de lesão celular oligodendroglial é incerto, mas pode estar relacionado ao edema induzido pelas mudanças súbitas na pressão osmótica. Ela ocorre em uma série de contextos clínicos, incluindo o alcoolismo e o desequilíbrio eletrolítico ou osmolar graves. Embora a lesão mais característica ocorra na ponte, lesões similares podem ser encontradas em outros lugares do cérebro. Devido ao envolvimento das fibras na ponte transmitindo sinais para os neurônios motores na medula espinhal, os pacientes costumam apresentar quadriplegia de rápida evolução.

Como foi discutido anteriormente, a *leucoencefalopatia multifocal progressiva* (PML) é uma doença desmielinizante que ocorre após a reativação do vírus JC nos pacientes imunossuprimidos.

Leucodistrofias

As *leucodistrofias* exemplificam as doenças desmielinizantes herdadas nas quais os sintomas clínicos derivam da síntese ou renovação anormal da mielina. Alguns desses transtornos envolvem enzimas lisossômicas, enquanto outros envolvem enzimas peroxissômicas; alguns estão associados a mutações nas proteínas da mielina. A maioria consiste em herança recessiva autossômica, embora também ocorram doenças ligadas ao X (Tabela 22-1).

MORFOLOGIA

Grande parte da alteração patológica da leucodistrofia é encontrada na substância branca, que é difusamente anormal em termos de cor (cinzenta e transparente) e volume (reduzido). No início do seu curso, algumas doenças podem exibir envolvimento irregular, enquanto outras têm predileção pelo envolvimento do lobo occipital. No fim das contas, quase toda a substância branca costuma ser afetada. Com a perda da substância branca, o cérebro se torna atrófico, os ventrículos aumentam e podem ser encontradas alterações secundárias na substância cinzenta. A perda de mielina leva à infiltração de macrófagos que muitas vezes ficam recheados de lipídios. Algumas dessas doenças também exibem inclusões específicas criadas pelo acúmulo de determinados lipídios.

Características Clínicas

Cada uma das várias leucodistrofias possui apresentação clínica característica, e a maioria pode ser diagnosticada por métodos genéticos ou bioquímicos. Apesar das diferenças nos meca-

Tabela 22-1 Leucodistrofias Selecionadas

Transtorno Metabólico	Modo de Herança	Anomalia
Leucodistrofia metacromática	AR	Deficiência de arilsulfatase A
Doença de Krabble	AR	Deficiência de galactocerebrosidase β-galactosidase
Adrenoleucodistrofia	AR, X	Defeitos peroxissômicos: ácidos graxos de cadeia muito longa elevados
Doença de Canavan	AR	Deficiência de aspartoacilase
Doença de Pelizaeus-Merzbacher	X	Mutações na proteína proteolipídica
Doença de desaparecimento da substância branca	AR	Fator de iniciação da tradução; ligação com a mielina obscura
Doença de Alexander	AR	Mutações na proteína ácida fibrilar glial

AR, autossômica recessiva; X, ligada ao X.

nismos subjacentes, as leucodistrofias compartilham muitas características devido ao alvo comum, a mielina. As crianças afetadas são normais ao nascer, mas começam a perder fases do desenvolvimento durante a primeira e a segunda infância. O envolvimento difuso da substância branca leva à deterioração das habilidades motoras, espasticidade, hipotonia ou ataxia. Em geral, quanto mais cedo o início, mais grave a deficiência e o curso clínico.

RESUMO

Doenças Primárias da Mielina

- Devido ao papel crítico da mielina na condução nervosa, as doenças da mielina podem levar a déficits neurológicos disseminados e graves.
- As doenças da mielina podem ser agrupadas em *doenças desmielinizantes* (nas quais a mielina normal é decomposta por motivos inadequados — muitas vezes por processos inflamatórios) e *doenças dismielinizantes* (transtornos metabólicos que incluem as leucodistrofias nas quais a estrutura da mielina ou a sua renovação é anormal).
- A esclerose múltipla, uma doença desmielinizante autoimune, é o transtorno mais comum da mielina que afeta os adultos jovens. Muitas vezes, ela segue um curso de recidiva-remissão com acúmulo progressivo de déficits neurológicos.
- Outras formas menos comuns de desmielinização imunomediada costumam acompanhar as infecções e são doenças mais agudas.

TRANSTORNOS METABÓLICOS E TÓXICOS ADQUIRIDOS

As doenças metabólicas adquiridas são causas relativamente comuns de doença neurológica. Devido às altas demandas metabólicas, o cérebro é particularmente vulnerável às doenças nutricionais e alterações no estado metabólico. Surpreendentemente, embora se possa esperar que as alterações metabólicas afetem o cérebro inteiro de maneira uniforme, pode haver apresentações clínicas muito distintas em decorrência das características ou necessidades únicas das diferentes regiões anatômicas. Alguns dos tipos de lesão mais comuns, particularmente aqueles com padrões de dano distintos, são discutidos aqui.

Doenças Nutricionais

Deficiência de Tiamina. Além dos efeitos sistêmicos da deficiência de tiamina (*beribéri*), também pode haver início abrupto de confusão, anomalias no movimento ocular e ataxia — uma síndrome chamada *encefalopatia de Wernicke*. O tratamento com tiamina pode reverter esses déficits. Se os estágios agudos permanecerem sem tratamento, são acompanhados por transtornos praticamente irreversíveis da memória profunda (síndrome de Korsakoff). Como essas duas síndromes são estreitamente ligadas, frequentemente é aplicado o nome *síndrome de Wernicke-Korsakoff*.

A síndrome é particularmente comum no contexto do alcoolismo crônico, mas também pode ser encontrada nos pacientes com deficiência de tiamina resultante de distúrbios gástricos, incluindo carcinoma e gastrite crônica, ou do vômito persistente.

MORFOLOGIA

A encefalopatia de Wernicke é caracterizada por focos de hemorragia e necrose, particularmente nos corpos mamilares, mas também adjacente aos ventrículos, especialmente o terceiro e quarto ventrículos. Apesar da presença de necrose, há preservação relativa de muitos neurônios nessas estruturas. As primeiras lesões exibem capilares dilatados com células endoteliais proeminentes e evoluem para hemorragia. À medida que as lesões se resolvem, aparece um espaço cístico juntamente com macrófagos carregados de hemossiderina. As lesões nos núcleos dorsais mediais do tálamo parecem se correlacionar melhor com o transtorno de memória na síndrome de Korsakoff.

Deficiência de Vitamina B_{12}. Além da anemia perniciosa, a deficiência de vitamina B_{12} pode levar a déficits neurológicos associados a alterações na medula espinhal, chamados coletivamente de *degeneração combinada subaguda da medula espinhal*. Como o nome indica, os tratos ascendente e descendente da medula espinhal são afetados. Os sintomas se desenvolvem ao longo de semanas. Os primeiros sinais clínicos costumam incluir ligeira ataxia e entorpecimento e formigamento das extremidades inferiores, que podem evoluir para fraqueza espasmódica das extremidades inferiores; algumas vezes segue-se até mesmo paraplegia completa. A terapia de reposição vitamínica imediata produz melhora clínica; no entanto, se a paraplegia tiver se desenvolvido, a recuperação é ruim.

Transtornos Metabólicos

Muitas alterações sistêmicas podem produzir disfunção do SNC; apenas as associadas com os níveis de glicose e disfunção hepática são considerados aqui.

Hipoglicemia. Uma vez que o cérebro necessita de glicose como substrato para a produção de energia, os efeitos celulares da diminuição da glicose lembram geralmente os da hipóxia global. Os neurônios do hipocampo são particularmente suscetíveis a lesão hipoglicêmica, enquanto as células de Purkinje do cerebelo são relativamente poupadas. Assim como na anóxia, se o nível e a duração da hipoglicemia forem suficientemente graves, pode haver lesão disseminada para muitas áreas do cérebro.

Hiperglicemia. A hiperglicemia é mais comum no contexto do diabetes melito controlado de maneira inadequada e pode ser associada com cetoacidose ou coma hiperosmolar. Os pacientes desenvolvem confusão, estupor e, eventualmente, coma associado com desidratação intracelular provocada pelo estado hiperosmolar. A hiperglicemia tem de ser corrigida gradualmente, pois a correção rápida pode produzir edema cerebral grave.

Encefalopatia Hepática. A diminuição da função hepática pode estar associada com os níveis reduzidos de consciência e, às vezes, o coma. Nos estágios iniciais, os pacientes exibem um tremor "agitado" característico (asterixe) quando estendem os braços com as palmas voltadas para o observador. Os níveis elevados de amônia, que normalmente o fígado elimina através do ciclo da ureia, em combinação com inflamação e hiponatremia, provocam as alterações na função cerebral. Como

é apenas um fator de contribuição, os níveis de amônia nos pacientes sintomáticos variam amplamente. Dentro do SNC, o metabolismo da amônia ocorre apenas nos astrócitos através da ação da glutamina sintetase e, no contexto da hiperamonemia, os astrócitos no córtex e nos gânglios basais desenvolvem núcleos inchados e pálidos (chamados *células de Alzheimer tipo II*).

Transtornos Tóxicos

A lista de toxinas com efeitos sobre o cérebro é extremamente longa. Entre as principais categorias de substâncias neurotóxicas estão os *metais*, incluindo o chumbo (que causa frequentemente uma encefalopatia difusa) e também o arsênico e o mercúrio; os *produtos químicos industriais*, incluindo os organofosfatos (nos pesticidas) e o metanol (que causa cegueira em decorrência do dano retiniano); e os *poluentes ambientais*, como o monóxido de carbono (combinando hipóxia com lesão seletiva no globo pálido).

O *etanol* tem vários efeitos sobre o cérebro. Embora a intoxicação aguda seja reversível, a ingestão excessiva pode resultar em transtornos metabólicos profundos, incluindo inchaço cerebral e morte. A exposição crônica ao álcool leva a disfunção cerebelar em cerca de 1% dos casos, com ataxia truncal, marcha atáxica e nistagmo, associados a atrofia do verme anterior do cerebelo.

A *radiação ionizante*, utilizada com frequência para tratar tumores intracranianos, pode causar sinais e sintomas de rápida evolução, incluindo dores de cabeça, náusea, vômito e papiledema, até mesmo meses ou anos após a irradiação. As regiões afetadas do cérebro exibem grandes áreas de necrose coagulativa, edema adjacente e vasos sanguíneos com paredes espessadas e contendo material intramural do tipo fibrina.

Tabela 22-3 Algumas Causas de Demência ou Prejuízo Cognitivo

Transtornos Neurodegenerativos Primários
Doença de Alzheimer Degeneração lobar frontotemporal Demência do corpúsculo de Lewy Doença de Huntington Ataxia espinocerebelar (certas formas)
Infecções
Doença priônica Transtorno neurocognitivo associado ao HIV Leucoencefalopatia multifocal progressiva Encefalite viral Neurossífilis Meningite crônica
Doenças Vasculares e Traumáticas
Infarto cerebral multifocal Doença vascular encefálica hipertensiva grave Arteriopatia cerebral autossômica dominante com infarto subcortical e leucoencefalopatia (CADASIL) Encefalopatia traumática crônica
Doenças Metabólicas e Nutricionais
Deficiência de tiamina (síndrome de Wernicke-Korsakoff) Deficiência de vitamina B_{12} Deficiência de niacina (pelagra) Doenças endócrinas
Diversas
Doenças de armazenamento neuronal Lesão tóxica (por mercúrio, chumbo, manganês, brometos, outros)

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

As doenças neurodegenerativas do SNC são transtornos caracterizados pela degeneração celular de subconjuntos de neurônios que tipicamente estão relacionados por função em vez de localização física no cérebro. Muitos desses transtornos estão associados ao acúmulo de proteínas anormais que servem como marcos histológicos de transtornos específicos (Tabela 22-2). Uma questão importante, porém não respondida, é por que essas proteínas anormais tendem a se acumular e afetar preferencialmente determinados tipos de neurônios, uma vez que as proteínas envolvidas costumam ser amplamente expressas em todo o sistema nervoso.

Presume-se que diferenças sutis entre os subtipos de neurônios expliquem por que determinados neurônios são afetados em determinados transtornos. Compreensivelmente, as manifestações clínicas das doenças degenerativas são ditadas pelo padrão de disfunção neuronal: as que afetam os neurônios corticais cerebrais resultam em perda de memória, linguagem, conhecimento e planejamento, todos componentes da demência; as que afetam os neurônios dos gânglios basais resultam em transtornos de movimento; as que afetam o cerebelo resultam em ataxia; e as que afetam os neurônios motores resultam em fraqueza. Embora muitas doenças degenerativas tenham alvos primários, outras regiões do cérebro costumam ser afetadas mais tarde no curso da doença; desse modo, embora a doença de Huntington tenha transtornos de movimento como primeiro sintoma, o envolvimento cortical posterior resulta caracteristicamente no desenvolvimento de alterações cognitivas. A *demência* é definida como o desenvolvimento de prejuízos de memória e outros déficits cognitivos suficientemente graves para diminuir a capacidade da pessoa afetada para funcionar no nível anterior, apesar de um nível de consciência normal. Ela surge durante o curso de muitas doenças neurodegenerativas, também podendo acompanhar muitas outras doenças que lesionam o córtex cerebral (Tabela 22-3). A demência é uma preocupação de saúde pública crescente à medida que a população envelhece.

Tabela 22-2 Inclusões Proteicas nas Doenças Degenerativas

Doença	Proteína	Local
Doença de Alzheimer	Aβ Tau	Extracelular Neurônio
Degeneração lobar frontotemporal	Tau	Neurônios
Paralisia supranuclear progressiva	Tau	Neurônios e glia
Degeneração corticobasal	Tau	Neurônios e glia
Doença de Parkinson	α-Sinucleína	Neurônio
Atrofia sistêmica múltipla	α-Sinucleína	Glia e alguns neurônios
Degenerações lobares frontotemporais	TDP-43	Neurônios
Esclerose lateral amiotrófica	TDP-43 SOD-1 (doença familiar)	Neurônios Neurônios
Doença de Huntington	Huntingtina	Neurônios
Ataxias espinocerebelares	Ataxinas (várias)	Neurônios

SOD-1, superóxido dismutase 1; TDP-4,; TAR DNA-proteína de ligação 43.

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência na população idosa. A doença se manifesta geralmente como início insidioso de prejuízo da função intelectual superior e alterações de humor e comportamento. Mais tarde, isso evolui para desorientação, perda de memória e afasia, achados que são indicativos de disfunção cortical grave, e ao longo de mais 5-10 anos o paciente se torna profundamente incapacitado, mudo e imóvel. Geralmente ocorre a morte devido a pneumonia intercorrente ou a outras infecções. A idade é um fator de risco importante para a doença de Alzheimer; a incidência é em torno de 3% nas pessoas de 65-74 anos de idade, 19% nas pessoas de 75-84 anos de idade e 47% nas pessoas com mais de 84 anos de idade. A maioria dos casos de doença de Alzheimer é esporádica, mas pelo menos 5-10% são familiares. Os casos esporádicos raramente se apresentam antes dos 50 anos de idade, mas o início precoce é observado com algumas formas herdadas.

PATOGENIA

O estudo das formas familiares de doença de Alzheimer apoia um modelo no qual um peptídeo chamado beta amiloide, ou Aβ, se acumula no cérebro com o passar do tempo, iniciando uma cadeia de eventos que resulta na doença de Alzheimer. O Aβ é criado quando a proteína transmembrana chamada proteína precursora de amiloide (PPA) é clivada sequencialmente pelas seguintes enzimas: conversora de β-amiloide e γ-secretase (Fig. 22-24). A PPA também pode ser clivada pela α-secretase e γ-secretase, que liberam um peptídeo diferente que é não patogênico. As mutações na PPA ou nos componentes da γ-secretase (presenilina 1 ou presenilina 2) levam a doença de Alzheimer familiar ao aumentar a frequência em que o Aβ é gerado. O gene *APP* está localizado no cromossomo 21, e o risco de doença de Alzheimer também é mais alto nas pessoas portadoras de uma cópia extra do gene *APP*, tal como os pacientes com trissomia do 21 (síndrome de Down) e

Figura 22-24 Gênese e consequências do peptídeo Aβ na doença de Alzheimer. A clivagem da proteína precursora de amiloide pela α-secretase e pela γ-secretase produz um peptídeo solúvel nocivo, enquanto a clivagem da proteína precursora de amiloide pela enzima de conversão β-amiloide (BACE) e pela γ-secretase libera peptídeos Aβ, que formam agregados patogênicos e contribuem para as placas e emaranhados característicos da doença de Alzheimer.

pessoas com duplicações intersticiais pequenas do *APP*, presumivelmente porque isso também leva a maior geração do Aβ. O outro fator de risco genético importante é uma variante da apolipoproteína E chamada ε4 (ApoE4). Cada alelo da ApoE4 presente aumenta o risco de doença de Alzheimer em aproximadamente quatro vezes e também parece diminuir a idade de surgimento da doença. O modo como a ApoE4 influencia a acumulação do Aβ é desconhecido; ela pode aumentar a agregação ou deposição do Aβ ou diminuir a sua depuração.

Enquanto grandes depósitos de Aβ são uma característica da doença de Alzheimer em estágio final, pequenos agregados de Aβ também podem ser patogênicos, já que eles alteram a neurotransmissão e são tóxicos para os neurônios e terminações sinápticas. Grandes depósitos na forma de placas também levam à morte neuronal, disparam uma resposta inflamatória local que pode resultar em mais lesão celular e podem causar alteração na comunicação de região para região através de efeitos mecânicos sobre os axônios e dendritos.

A presença do Aβ também leva à hiperfosforilação da proteína tau de ligação ao microtúbulo neuronal. Esse nível maior de fosforilação faz com que a tau seja redistribuída dos axônios para os dendritos e corpos celulares, onde se agrega em emaranhados que também contribuem para a disfunção neuronal e a morte celular.

MORFOLOGIA

O exame macroscópico do cérebro mostra grau variável de atrofia cortical, resultando em alargamento dos sulcos cerebrais, que é mais pronunciado nos lobos frontal, temporal e parietal. Com atrofia significativa, há aumento ventricular compensatório (hidrocefalia ex-vácuo). Em nível microscópico, a doença de Alzheimer é diagnosticada pela presença de **placas** (uma lesão extracelular) e **emaranhados neurofibrilares** (uma lesão intracelular; Fig. 22-25). Como eles também podem estar presentes em menor grau no cérebro das pessoas idosas não dementes, os critérios atuais para o diagnóstico de doença de Alzheimer se baseiam em uma combinação de características clinicas e patológicas. Há um envolvimento progressivo constante das diferentes partes do cérebro: alterações patológicas (especificamente placas, emaranhados e perda neuronal associada e reação glial) são evidentes primeiro no córtex entorrinal, depois na formação hipocampal e no isocórtex e, finalmente, no neocórtex. Os métodos de coloração pela prata ou os métodos imuno-histoquímicos são extremamente úteis para avaliar o verdadeiro peso da lesão.

As **placas neuríticas** são coleções focais e esféricas de processos neuríticos dilatados, tortuosos e corados pela prata (neuritos distróficos), muitas vezes em volta de um núcleo amiloide central (Fig. 22-25, A). As placas neuríticas variam de 20-200 μm de diâmetro; as células microgliais e os astrócitos reativos estão presentes em sua periferia. As placas podem ser encontradas no hipocampo e na amídala, bem como no neocórtex, embora haja preservação relativa dos córtices motores e sensoriais primários até uma fase posterior do curso da doença. O núcleo amiloide contém Aβ (Fig. 22-25, B). Também podem ser encontrados depósitos de Aβ sem a reação neurítica circundante, chamados de **placas difusas**; essas placas são encontradas tipicamente no córtex cerebral superficial e podem representar um estágio inicial do desenvolvimento das placas.

Os **emaranhados neurofibrilares** são feixes de filamentos helicoidais em pares, visíveis como estruturas fibrilares basofílicas no citoplasma dos neurônios que deslocam ou cercam o núcleo; os emaranhados podem persistir após a morte dos neurônios, tornando-se uma forma de patologia extracelular. Eles são encontrados comumente nos neurônios corticais, especialmente no córtex entorrinal, e também nas células piramidais do hipocampo, amídala, prosencéfalo basal e núcleos da rafe. Um componente importante dos filamentos helicoidais pareados é a **tau** anormalmente fosforilada (Fig. 22-25, C). OS emaranhados não são específicos para a doença de Alzheimer, sendo encontrados também em outras doenças degenerativas.

Degeneração Lobar Frontotemporal

Outra grande categoria de doença que resulta em demência se chama *degeneração lobar frontotemporal* (FTLD). Esses transtornos compartilham características clínicas (deterioração progressiva da fala e alterações de personalidade) decorrentes da degeneração e atrofia dos lobos temporal e frontal; as síndromes clínicas são classificadas frequentemente como *demências*

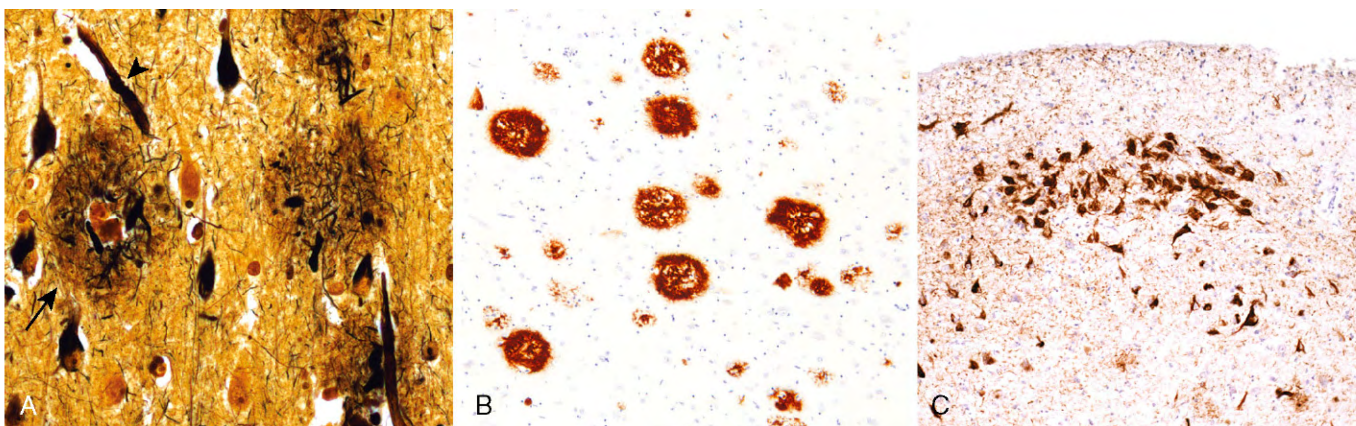


Figura 22-25 Doença de Alzheimer. **A,** As placas (*seta*) contêm um núcleo central de amiloide e uma região circundante de neuritos distróficos (coloração de Bielschowsky). **B,** Coloração imuno-histoquímica para Aβ. O peptídeo está presente no núcleo das placas e também na região circundante. **C,** Neurônios contendo emaranhados corados com um anticorpo positivo para tau.

frontotemporais. Quando o lobo frontal carrega o maior fardo da doença, as alterações comportamentais costumam predominar, enquanto, quando a doença começa no lobo temporal, os problemas de linguagem muitas vezes são a queixa apresentada. Esses sintomas precedem os distúrbios de memória que podem auxiliar na sua distinção da doença de Alzheimer com base clínica.

Em análise macroscópica, há atrofia do cérebro que afeta predominantemente os lobos frontal e temporal. Diferentes subgrupos são caracterizados por inclusões neuronais envolvendo as regiões afetadas. Em alguns casos, as inclusões definidoras contêm a tau (FTLD-tau), mas a configuração das inclusões da tau difere dos emaranhados portadores de tau da doença de Alzheimer. A FTLD-tau às vezes é causada por mutações no gene de codificação da tau. Um subtipo bem reconhecido da FTLD-tau é a *doença de Pick* associada a inclusões lisas e redondas conhecidas como *corpúsculos de Pick*. A outra forma importante de FTLD é caracterizada por agregados contendo a proteína TDP-43 de ligação ao DNA/RNA (FTLD-TDP43). Essa forma de FTLD está associada com o déficit cognitivo predominantemente no lobo frontal. Às vezes, ela é causada por mutações no gene de codificação da TDP-43, que também sofre mutações em um subconjunto de casos de esclerose lateral amiotrófica.

Doença de Parkinson

O *parkinsonismo* é uma síndrome clínica caracterizada por tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade. Esses tipos de distúrbios motores podem ser observados em ampla gama de doenças que danificam os neurônios dopaminérgicos que se projetam da substância negra do estriado. O parkinsonismo pode ser induzido por medicamentos, como os antagonistas da dopamina ou as toxinas que lesionam seletivamente os neurônios dopaminérgicos. Entre as doenças neurodegenerativas, a maioria dos casos de parkinsonismo é causada pela *doença de Parkinson* (DP), que está associada com inclusões neuronais características contendo α-sinucleína. Outras doenças nas quais o parkinsonismo pode estar presente incluem a *atrofia sistêmica múltipla* (ASM), na qual são encontrados agregados de α-sinucleína nos oligodendrócitos; *paralisia supranuclear progressiva* (PSP) e *degeneração corticobasal* (DCB), que estão associadas com inclusões contendo tau nos neurônios e nas células gliais; e *parkinsonismo pós-encefalítico*, que está associado com a pandemia da influenza de 1918.

PATOGENIA

Embora a DP seja esporádica na maioria dos casos, também existem as formas autossômica dominante e recessiva da doença. As mutações pontuais e duplicações do gene codificador da α-sinucleína, uma proteína envolvida na transmissão sináptica, provocam a DP autossômica dominante. Mesmo na DP esporádica, a característica de diagnóstico da doença — o corpúsculo de Lewy — é uma inclusão contendo α-sinucleína. A ligação entre a α-sinucleína e a doença é obscura, mas outras formas genéticas da DP fornecem algumas pistas. Dois outros lócus genéticos causadores codificam as proteínas *parkin*, uma ubiquitina ligase E3, e a UCHL-1, uma enzima envolvida na reciclagem da ubiquitina a partir das proteínas visadas pelos proteassomas, sugerindo que os defeitos na degradação da proteína podem ter um papel patogênico. Outra pista tentadora vem da associação da DP com mutações em uma proteína quinase chamada LRRK2; o exame histopatológico dos casos associados a mutações da LRRK2 podem exibir corpúsculos de Lewy contendo α-sinucleína ou emaranhados contendo tau. Finalmente, algumas formas de DP familiar estão associadas com mutações nos genes *PARK7* ou *PINK1*, ambos parecendo ser importantes para a função mitocondrial normal.

MORFOLOGIA

Um achado macroscópico típico na necropsia é a palidez da substância negra (Fig. 22-26, A e B) e o *locus ceruleus*. As características microscópicas incluem perda de neurônios pigmentados e catecolaminérgicos nessas regiões associadas com gliose. Os **corpúsculos de Lewy** (Fig. 22-26, C) podem ser encontrados naqueles neurônios remanescentes. São inclusões individuais ou múltiplas, intracitoplasmáticas, eosinofílicas, redondas a alongadas, que muitas vezes têm um núcleo denso envolto por halo pálido. No exame estrutural, os corpúsculos de Lewy consistem em filamentos finos, densamente empacotados no núcleo, mas dispersos na borda, compostos de α-sinucleína e outras proteínas, incluindo neurofilamentos e ubiquitina. O outro grande achado histológico são os **neuritos de Lewy**, neuritos distróficos que também contêm α-sinucleína anormalmente agregada.

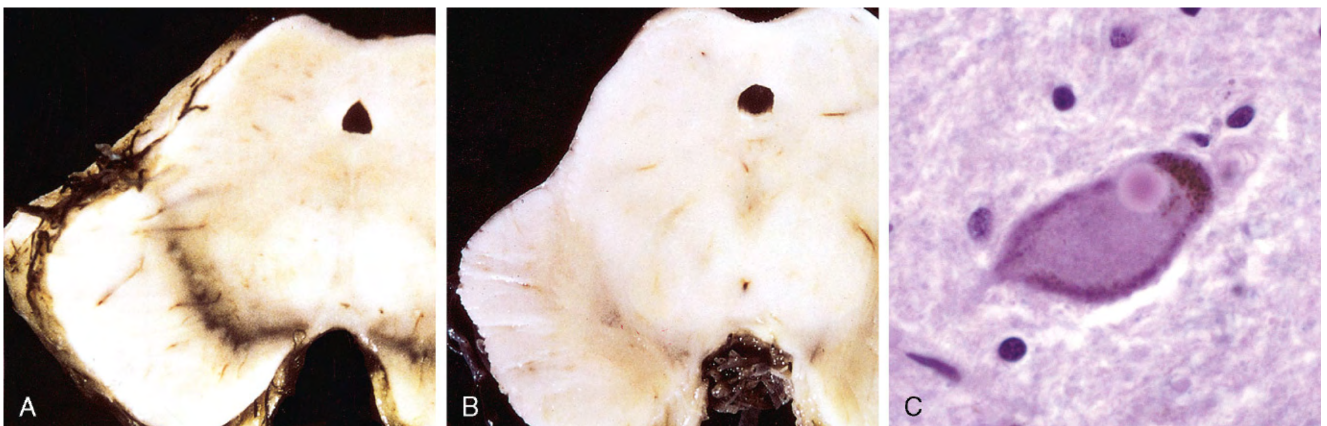


Figura 22-26 Doença de Parkinson. **A,** Substância negra normal. **B,** Substância negra despigmentada na doença de Parkinson idiopática. **C,** Corpúsculo de Lewy em um neurônio da substância negra corado em *rosa*.

Como sugerido pela ocorrência de ampla gama de déficits neurológicos na DP, a coloração imuno-histoquímica para α-sinucleína realça mais corpúsculos de Lewy e neuritos de Lewy sutis em muitas regiões do cérebro fora da substância negra e nos neurônios não dopaminérgicos. Essas lesões aparecem primeiramente na medula e depois na ponte, antes do envolvimento da substância negra. Como sugerido pela demência, os corpúsculos de Lewy e os neuritos de Lewy acabam aparecendo no córtex cerebral e nas áreas subcorticais, incluindo as células colinérgicas do núcleo basal de Meynert e na amídala.

Características Clínicas

A DP se manifesta normalmente como um transtorno de movimento na ausência de exposição tóxica ou outra etiologia subjacente conhecida. A doença progride normalmente ao longo de 10-15 anos, produzindo eventualmente desaceleração motora grave até o ponto de quase imobilidade. A morte geralmente é o resultado de infecção intercorrente ou trauma decorrente das quedas frequentes provocadas pela instabilidade postural.

Os sintomas de movimento da DP respondem inicialmente à L-di-idroxifenilalanina (L-DOPA), mas esse tratamento não retarda o avanço da doença. Com o passar do tempo, a L-DOPA se torna menos eficaz e começa a causar flutuações potencialmente problemáticas na função motora.

Embora o transtorno de movimento associado com a perda da via dopaminérgica nigroestriatal seja uma característica importante da DP, está claro que a doença tem manifestações clínicas e patológicas mais amplas. Lesões podem ser encontradas na parte inferior do tronco encefálico (no núcleo motor dorsal do vago e na formação reticular) antes do envolvimento da substância negra, alinhado com os estudos mostrando que a disfunção autonômica e os distúrbios de comportamento muitas vezes estão presentes antes dos problemas motores. A demência, tipicamente com curso ligeiramente flutuante e alucinações, surge em muitas pessoas com DP, sendo atribuível ao envolvimento do córtex cerebral. Quando a demência surge no intervalo de um ano a partir do início dos sintomas motores, é chamada *demência do corpúsculo de Lewy* (DCL).

Doença de Huntington

A doença de Huntington (DH) é um distúrbio de movimento autossômico dominante associado com a degeneração do estriado (caudado e putâmen). O distúrbio de movimento é coreiforme (tipo dança), com movimentos espasmódicos crescentes e involuntários de todas as partes do corpo; a contorção das extremidades é característica. *A doença é implacavelmente progressiva, resultando na morte após um curso médio de 15 anos.* Os primeiros sintomas cognitivos incluem o esquecimento e transtornos de pensamento e afetivos, podendo haver a progressão para demência grave. Como parte integrante dessas primeiras mudanças de comportamento, a DH porta um risco elevado de suicídio.

PATOGENIA

A DH é provocada por **expansões repetidas do trinucleotídeo CAG** em um gene localizado em 4p16.3, que codifica a proteína huntingtina. Os alelos normais contêm 11-34 cópias da repetição; nos alelos causadores da doença, a quantidade de repetições é maior, às vezes na ordem de centenas. Há uma forte correlação genótipo-fenótipo, com grande quantidade de repetições, resultando no início precoce da doença. Depois que os sintomas aparecem, porém, o curso da doença não é afetado pelo tamanho das repetições. Outras expansões das repetições do CAG podem ocorrer durante a espermatogênese, de modo que a transmissão paternal pode estar associada com o início mais precoce na geração seguinte, fenômeno classificado como **antecipação** (Capítulo 6).

A DH parece ser provocada por uma mutação tóxica de ganho funcional de algum modo relacionada ao trato expandido da poliglutamina na huntingtina. A proteína mutante está sujeita a ubiquitinação e proteólise, produzindo fragmentos que podem formar grandes agregados intranucleares. Assim como em outras doenças degenerativas, suspeita-se que os agregados menores de fragmentos de proteína anormal sejam o agente tóxico crítico. Esses agregados podem sequestrar os fatores de transcrição, romper as vias de degradação da proteína, perturbar a função mitocondrial ou alterar a sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). É provável que alguma combinação dessas aberrações contribua para a patogenia da DH.

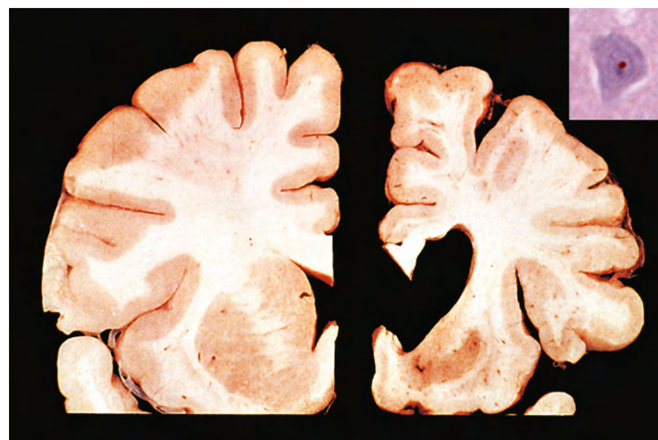


Figura 22-27 Doença de Huntington. Hemisfério normal à esquerda comparado com o hemisfério portando a doença de Huntington à direita, que exibe atrofia do estriado e dilatação ventricular. *Destaque*, Inclusão intranuclear em neurônio cortical é fortemente imunorreativa para ubiquitina. *(Cortesia do Dr. J.P. Vonsatell, Columbia University, New York, New York.)*

MORFOLOGIA

Ao exame macroscópico, o cérebro é pequeno e exibe atrofia notável do núcleo caudado e, às vezes menos radicalmente, do putâmen (Fig. 22-27). As alterações patológicas se desenvolvem ao longo do curso da doença em direção medial para lateral no caudado e de dorsal para ventral no putâmen. O globo pálido pode estar atrofiado secundariamente, e o ventrículo lateral e o terceiro ventrículo estão dilatados. Frequentemente, a atrofia também é vista no lobo frontal, com menos frequência no lobo parietal e, ocasionalmente, no córtex inteiro.

O exame microscópico revela perda grave de neurônios nas regiões afetadas do estriado. Os neurônios espinhosos de médio porte que liberam os neurotransmissores γ-ácido aminobutírico (GABA), encefalina, dinorfina e substância P são especialmente sensíveis, desaparecendo precocemente na doença. Também é observada gliose fibrilar, que é mais ampla do que na reação normal à perda neuronal. Há uma forte correlação entre o grau de degeneração no estriado e

a gravidade dos sintomas motores; também existe associação entre a perda neuronal cortical e a demência. Nos neurônios estriados remanescentes e no córtex, existem inclusões intranucleares que contêm agregados de proteína huntingtina ubiquitinizada (Fig. 22-27, destaque).

Ataxias Espinocerebalares

As ataxias espinocerebelares (ASCs) são um grupo clinicamente heterogêneo de doenças causadas frequentemente por mutações de expansão repetida de um trinucleotídeo. Elas são distinguidas umas das outras pelas diferenças nas mutações causadoras, padrões de herança, idade de início e sinais e sintomas. Esse grupo de doenças afeta, em graus variados, o córtex cerebelar, a medula espinhal, outras regiões do cérebro e os nervos periféricos. Em consequência, os achados clínicos podem incluir uma combinação de ataxia cerebelar e sensorial, espasticidade e neuropatia periférica sensorial-motora. A degeneração dos neurônios, muitas vezes sem alterações histopatológicas distintivas, ocorre nas áreas afetadas e está associada com gliose branda. Os sintomas clínicos adicionais que acompanham a ataxia podem ajudar a distinguir entre os subtipos bem caracterizados. Embora tenham sido identificadas mais de duas dúzias de tipos genéticos distintos de ASCs, ainda há muitos casos que não se enquadram em uma das formas já caracterizadas.

Assim como na doença de Huntington, várias formas de ASC (ASC tipos 1, 2, 3, 6, 7 e 17 e atrofia dentatorrubropalidolusiana) são causadas por expansões repetidas de CAG que codificam tratos de poliglutamina em vários genes. Nessas formas de ASC, existem inclusões intranucleares neuronais contendo a proteína anormal e correlação inversa entre o grau de expansão da repetição e a idade de início. Outras ASCs são causadas por expansões de repetições de trinucleotídeo nas regiões não traduzidas ou por outros tipos de mutações.

A *ataxia de Friedreich* é um distúrbio recessivo autossômico que se manifesta geralmente na primeira década de vida com marcha atáxica seguida por imperícia manual e disartria. A maioria dos pacientes desenvolve *pés cavos* e cifoescoliose, havendo alta incidência de doença cardíaca e diabetes. A doença é causada normalmente por uma expansão de repetição do trinucleotídeo GAA no gene de codificação da frataxina, uma proteína que regula os níveis de ferro celular, particularmente na mitocôndria. A expansão da repetição resulta em redução dos níveis de proteína através do silenciamento transcricional; também foram descritos casos raros em que mutações pontuais produzem uma proteína frataxina não funcional. A diminuição da frataxina leva a disfunção mitocondrial e também a aumento do dano oxidativo.

Esclerose Lateral Amiotrófica

A *esclerose lateral amiotrófica* (ELA) resulta da morte dos neurônios motores inferiores na medula espinhal e no tronco encefálico e dos neurônios motores superiores (células de Betz) no córtex motor. A perda dos neurônios motores inferiores resulta na desnervação dos músculos, atrofia muscular (a "amiotrofia" da condição), fraqueza e fasciculações, enquanto a perda dos neurônios motores superiores resulta em paresia, hiper-reflexia e espasticidade, junto com o sinal de Babinski. Uma consequência adicional da perda dos neurônios motores superiores é a degeneração dos tratos corticoespinhais na porção lateral da medula espinhal ("esclerose lateral"). Geralmente, a sensação não é afetada, mas ocorre dano cognitivo, algumas vezes como demência frontotemporal.

A doença afeta os homens com um pouco mais de frequência do que as mulheres e se torna clinicamente manifesta na quinta década ou mais, geralmente começando com fraqueza sutil da extremidade distal assimétrica. À medida que a doença avança e envolve mais o sistema motor, a força e a massa musculares diminuem e ocorrem contrações involuntárias das unidades motoras individuais, chamadas fasciculações. A doença acaba envolvendo os músculos respiratórios, levando a episódios recorrentes de infecção pulmonar, que normalmente é a causa da morte. O equilíbrio entre o envolvimento dos neurônios motores superiores e inferiores pode variar, embora a maioria dos pacientes exiba envolvimento de ambos. Em alguns pacientes, a degeneração dos núcleos cranianos do tronco encefálico inferior ocorre no início e avança rapidamente, sendo um padrão da doença classificado como esclerose lateral amiotrófica bulbar. Com esse padrão da doença, predominam as anomalias de deglutição e fala.

PATOGENIA

Embora a maioria dos casos seja esporádica, 5-10% são familiares, principalmente com herança autossômica dominante. A doença familiar começa mais cedo do que a doença esporádica, mas depois que os sintomas aparecem o curso clínico é similar em ambas as formas. Mais de uma dúzia de genes foram implicados, mas a causa genética mais frequente (20% dos casos) são as mutações no gene da superóxido dismutase, *SOD-1*, no cromossomo 21. Acredita-se que essas mutações gerem formas anormalmente configuradas da proteína SOD-1 que podem desencadear a resposta da proteína desdobrada e provocar a morte apoptótica dos neurônios. Os dois próximos genes causadores mais comuns codificam as proteínas de ligação ao DNA/RNA, TDP-43 e FUS; não se sabe como essas mutações causam a doença. Como já foi mencionado, as mutações na TDP-43 também podem causar degeneração lobar frontotemporal (FTLD) ou uma doença com características sobrepostas à ELA e à FTLD.

MORFOLOGIA

As alterações macroscópicas mais notáveis são encontradas nas raízes anteriores da medula espinhal, que são finas e cinzentas (em vez de brancas). Nos casos especialmente graves, o giro pré-central (córtex motor) pode ser levemente atrófico. O exame microscópico demonstra uma redução na quantidade de neurônios das células do corno anterior por todo o comprimento da medula espinhal associado com gliose reativa e perda das fibras mielinizadas da raiz anterior. Achados similares são encontrados com o envolvimento dos núcleos dos nervos cranianos motores, exceto os que abastecem os músculos extraoculares, que são poupados, a não ser nos sobreviventes de longa data. Os neurônios motores inferiores remanescentes costumam abrigar inclusões citoplasmáticas que contêm TDP-43, exceto nos casos em que a causa subjacente é uma mutação no SOD-1.

A morte dos neurônios motores superiores — um achado que pode ser difícil de demonstrar microscopicamente — resulta na degeneração dos tratos corticoespinhais descendentes. Normalmente, isso é visto com facilidade na medula espinhal. Com a perda da inervação a partir da morte das células do corno anterior, os músculos esqueléticos exibem atrofia neurogênica.

RESUMO

Doenças Neurodegenerativas

- As doenças neurodegenerativas causam sintomas que dependem do padrão de envolvimento cerebral. A doença cortical se manifesta geralmente como alteração cognitiva, alterações de personalidade e transtornos de memória; distúrbios dos gânglios basais se manifestam normalmente como distúrbios de movimento.
- Muitas doenças neurodegenerativas afetam preferencialmente um conjunto básico de regiões do cérebro, mas outras regiões podem ser envolvidas mais tarde no curso da doença. Esse processo evolutivo pode mudar o fenótipo da doença ao longo do tempo, como acontece no surgimento dos déficits cognitivos nas pessoas afetadas inicialmente pelo distúrbio de movimento da doença de Parkinson.
- Muitas das doenças neurodegenerativas estão associadas com vários agregados de proteínas que servem como diferenciais patológicos. Não se sabe ao certo se essas inclusões e depósitos notáveis são mediadores críticos da degeneração celular. As formas familiares dessas doenças estão associadas com mutações nos genes que codificam essas proteínas ou que controlam seu metabolismo.

TUMORES

A incidência anual de tumores do SNC varia de 10-17 por 100.000 pessoas nos tumores intracranianos e 1-2 por 100.000 pessoas nos tumores intraespinhais; cerca da metade até três quartos são tumores primários e o resto é metastático. Os tumores do SNC perfazem uma grande proporção dos cânceres da infância, contribuindo para até 20% de todos os tumores pediátricos. Os tumores do SNC na infância diferem dos tumores nos adultos, tanto no subtipo histológico quanto na localização. Na infância, os tumores tendem a surgir na fossa posterior; nos adultos, eles são majoritariamente supratentoriais.

Os tumores do sistema nervoso possuem características únicas que os diferenciam dos processos neoplásicos nas outras partes do corpo.

- Esses tumores não têm estágios pré-malignos ou *in situ* detectáveis comparáveis com os dos carcinomas.
- Até mesmo as lesões de baixo grau podem infiltrar grandes regiões do cérebro, levando a déficits clínicos graves, não ressecabilidade e prognóstico ruim.
- O sítio anatômico do neoplasma pode influenciar o resultado, independentemente da classificação histológica devido aos efeitos locais (p. ex., um meningioma benigno pode causar parada cardiorrespiratória pela compressão da medula) ou não ressecabilidade (p. ex., gliomas do tronco encefálico).
- Até mesmo os gliomas mais altamente malignos raramente se espalham para fora do SNC; além da infiltração local, o espaço subaracnóideo permite a disseminação para sítios distantes ao longo do neuroeixo.

Gliomas

Gliomas são tumores do parênquima cerebral classificados histologicamente com base na sua semelhança com os diferentes tipos de células gliais. Os principais tipos de tumores gliais são os *astrocitomas*, *oligodendrogliomas* e *ependimomas*. Os tipos mais comuns são os gliomas altamente infiltrantes ou "difusos", incluindo as formas astrocíticas, oligodendrogliais e mistas. Ao contrário, os ependimomas tendem a formar massas sólidas.

Astrocitoma

Várias categorias diferentes de tumores astrocíticos são reconhecidas, com a mais comum sendo a dos astrocitomas difusos e pilocíticos. Os diferentes tipos de astrocitomas têm traços histológicos característicos, distribuições anatômicas e características clínicas.

Astrocitoma Difuso

Os astrocitomas difusos contribuem para aproximadamente 80% dos gliomas adultos. Eles são mais frequentes na quarta até a sexta década de vida. Geralmente são encontrados nos hemisférios cerebrais. Os sinais e sintomas presentes com mais frequência são convulsões, cefaleias e déficits neurológicos focais relacionados ao sítio anatômico de envolvimento. Eles exibem um espectro de diferenciação histológica que se correlaciona bem com o curso e o resultado clínico. Com base nas características histológicas, são estratificados em três grupos: astrocitomas bem diferenciados (graus II/IV), astrocitomas anaplásicos (graus III/IV) e glioblastomas (graus IV/V), com prognóstico cada vez mais sombrio à medida que o grau aumenta.

Os astrocitomas bem diferenciados podem ser estáticos durante vários anos, mas em algum ponto eles evoluem; a sobrevida média é de mais de cinco anos. No fim das contas, os pacientes sofrem rápida deterioração clínica correlacionada com o aparecimento de características anaplásicas e crescimento tumoral mais rápido. Outros pacientes apresentam glioblastoma desde o início. Depois do surgimento das características histológicas do glioblastoma, o prognóstico é muito ruim; com o tratamento (ressecção, radioterapia e quimioterapia), a sobrevida média é de apenas 15 meses.

Os astrocitomas estão associados a uma série de mutações adquiridas que se agrupam em várias vias importantes. No glioblastoma, as mutações de perda de função nas vias de supressão tumoral p53 e Rb, e as mutações de ganho de função nas vias oncogênicas PI3K, têm papéis fundamentais na tumorigênose. Surpreendentemente, as mutações que alteram a atividade enzimática das duas isoformas da enzima metabólica isocitrato desidrogenase (IDH1 e IDH2) são comuns nos astrocitomas de grau inferior. Em consequência, a imunocoloração para a forma da IDH1 que sofreu a mutação se tornou uma ferramenta de diagnóstico importante na avaliação das amostras de biópsia quanto à presença de astrocitomas de baixo grau.

MORFOLOGIA

Os astrocitomas bem diferenciados são tumores mal definidos, cinzentos e infiltrantes que expandem e distorcem o cérebro invadido sem formar massa distinta (Fig. 22-28, A). A infiltração além das margens bastante evidentes sempre está presente. A superfície de corte do tumor é firme ou macia e gelatinosa; pode ser observada degeneração cística. No glioblastoma, a variação no aspecto macrsocópico do tumor de região para região é característica (Fig. 22-28, B). Algumas áreas são firmes e brancas, outras são macias e amarelas (o resultado da necrose tecidual), e ainda outras exibem regiões de degeneração cística e hemorragia.

Os astrocitomas bem diferenciados são caracterizados por aumento brando a moderado na quantidade de núcleos de célula glial, pleomorfismo nuclear bem variável e uma rede

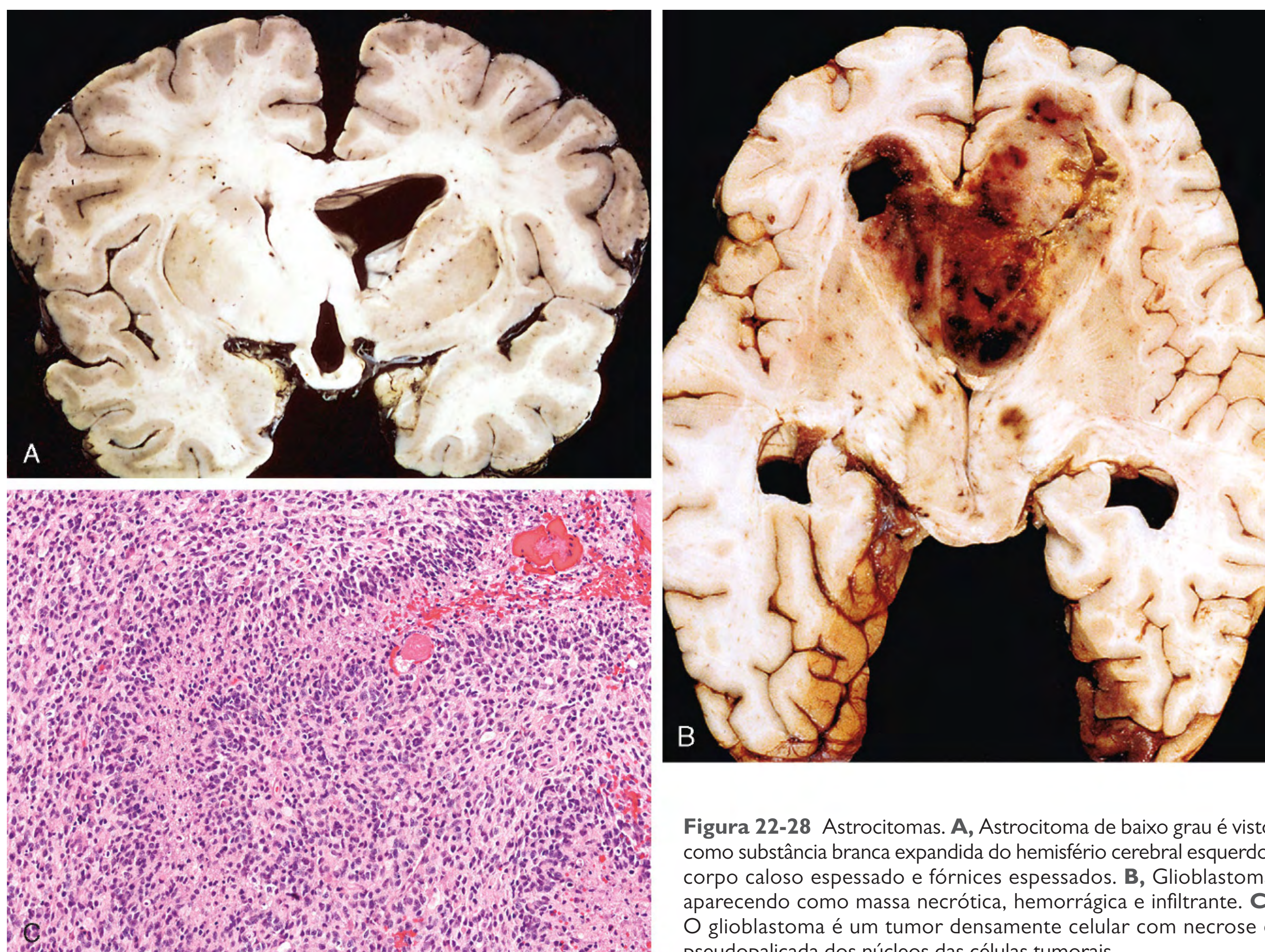


Figura 22-28 Astrocitomas. **A,** Astrocitoma de baixo grau é visto como substância branca expandida do hemisfério cerebral esquerdo, corpo caloso espessado e fórnices espessados. **B,** Glioblastoma aparecendo como massa necrótica, hemorrágica e infiltrante. **C,** O glioblastoma é um tumor densamente celular com necrose e pseudopaliçada dos núcleos das células tumorais.

fibrosa interveniente consistindo em finos processos celulares astrocíticos positivos para proteína ácida fibrilar glial (GFAP) que conferem ao fundo aparência fibrilar. A transição entre o tecido neoplásico e normal é indistinta, e as células tumorais podem ser vistas infiltrando o tecido normal muitos centímetros a partir da lesão principal. Os astrocitomas anaplásicos exibem regiões que são mais densamente celulares e que têm pleomorfismo nuclear maior; as figuras mitóticas estão presentes. O glioblastoma tem aparência histológica similar à do astrocitoma anaplásico, bem como necrose (frequentemente com núcleos em pseudopaliçada) ou proliferação vascular (Fig. 22-28, C).

Astrocitoma Pilocítico

Os astrocitomas pilocíticos são tumores relativamente benignos que afetam tipicamente crianças e adultos jovens. Localizados mais frequentemente no cerebelo, eles também podem envolver o terceiro ventrículo, as vias ópticas, a medula espinhal e, ocasionalmente, os hemisférios cerebrais. Muitas vezes há um cisto associado ao tumor e a recorrência sintomática das lesões ressecadas de maneira incompleta está frequentemente associada com o aumento do cisto, em vez do crescimento do componente sólido. Os tumores que envolvem o hipotálamo são especialmente problemáticos, pois não podem ser ressecados completamente.

Uma proporção maior de astrocitomas pilocíticos possui mutações de ativação na serina-treonina quinase BRAF — uma mutação pontual específica (V600E) que também é encontrada em muitos outros cânceres (Capítulo 5) ou, mais comumente, um evento de duplicação parcial em *tandem*. As mutações na IDH1 e IDH2 (comuns nos astrocitomas difusos de baixo grau) não são encontradas nos tumores pilocíticos. Essas distinções genéticas apoiam a divisão desses astrocitomas em duas categorias diagnósticas.

MORFOLOGIA

Um astrocitoma pilocítico muitas vezes é cístico, com um nódulo mural na parede do cisto; se for sólido, geralmente é bem circunscrito. O tumor é composto de células bipolares com processos longos e finos como "fios de cabelo" que são positivos para GFAP. As fibras de Rosenthal, os corpos granulares eosinofílicos e os microcistos muitas vezes estão presentes; a necrose a as mitoses são raras.

Oligodendroglioma

Os oligodendrogliomas correspondem a 5-15% dos gliomas e são detectados com mais frequência na quarta e quinta décadas de vida. Os pacientes podem ter vários anos de queixas

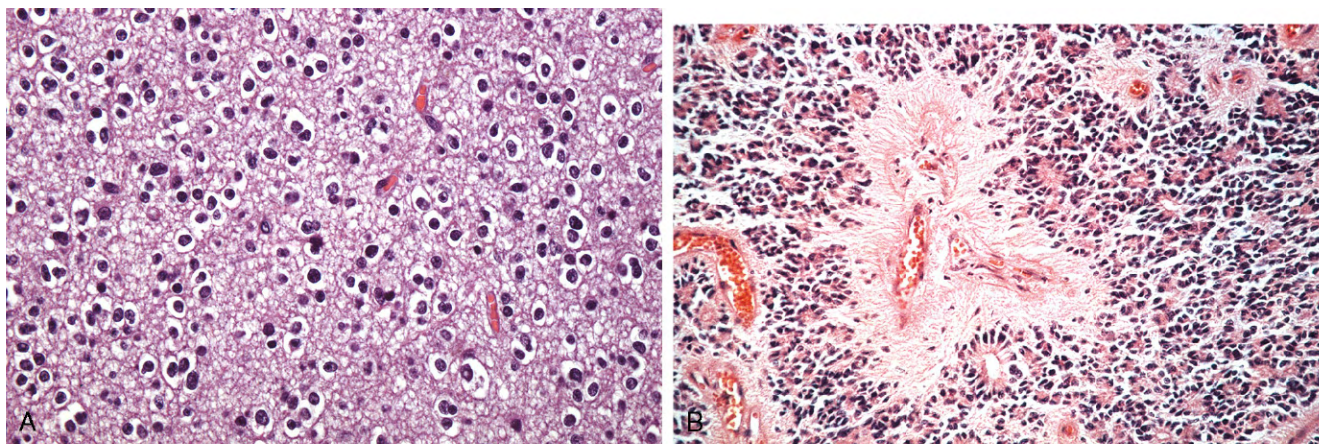


Figura 22-29 Outros gliomas. **A,** No oligodendroglioma, as células tumorais possuem núcleos redondos, muitas vezes com um halo citoplasmático. Os vasos sanguíneos no fundo são finos e podem formar um padrão de entrelaçamento. **B,** Aparência microscópica do ependimoma.

neurológicas antecedentes, muitas vezes incluindo convulsões. As lesões são encontradas principalmente nos hemisférios cerebrais, basicamente nos lobos frontal ou temporal.

Os pacientes com oligodendrogliomas usufruem de prognóstico melhor do que os pacientes com astrocitomas de grau similar. O tratamento com cirurgia, quimioterapia e radioterapia produz sobrevida média de 10-20 anos nos oligodendrogliomas bem diferenciados (WHO grau II) ou 5-10 anos nos oligodendrogliomas anaplásicos (WHO grau III). Os achados genéticos mais comuns são as deleções dos cromossomos 1p e 19q, alterações que ocorrem tipicamente juntas. Os tumores com deleções de 1p e 19q geralmente são altamente responsivos à quimioterapia e à radioterapia.

MORFOLOGIA

Os oligodendrogliomas bem diferenciados (WHO graus II/IV) são tumores infiltrantes que formam massas gelatinosas e cinzentas e que podem exibir cistos, hemorragia focal e calcificação. Ao exame microscópico, o tumor é composto de lâminas de células regulares com núcleos esféricos contendo cromatina de aspecto finamente granular (similar à dos oligodendrócitos normais) circundada por um halo claro de citoplasma (Fig. 22-29, A). O tumor contém tipicamente uma rede delicada de capilares anastomosados. A calcificação, presente em até 90% desses tumores, varia de focos microscópicos até depósitos maciços. A atividade mitótica normalmente é difícil de detectar. O oligodendroglioma anaplásico (WHO graus III/IV) é um subtipo mais agressivo com maior densidade celular, anaplasia nuclear e atividade mitótica.

Ependimoma

Os ependimomas surgem com mais frequência perto do sistema ventricular revestido por epêndima, incluindo o canal central da medula espinhal. Nas duas primeiras décadas de vida, eles ocorrem tipicamente perto do quarto ventrículo e constituem 5-10% dos tumores cerebrais nessa faixa etária. Nos adultos, a medula espinhal é o local mais comum; os tumores nesse local são particularmente frequentes no contexto da neurofibromatose tipo 2 (Capítulo 21). O resultado clínico nos ependimomas supratentoriais e espinhais completamente ressecados é melhor do que o resultado nos ependimomas da fossa posterior.

MORFOLOGIA

No quarto ventrículo, os ependimomas normalmente são massas sólidas ou papilares que se estendem do assoalho ventricular. Os tumores são compostos de células com núcleos regulares, redondos a ovais, e cromatina granular abundante. Entre os núcleos há um fundo fibrilar densamente variado. As células tumorais podem formar estruturas redondas ou alongadas (**rosetas**, **canais**) que lembram o canal ependimário embriológico, com processos longos, delicados, estendendo-se para o lúmen (Fig. 23-29, B); mais frequentemente presentes estão as **pseudorrosetas perivasculares** nas quais as células tumorais são arranjadas em torno dos vasos com uma zona interveniente contendo processos ependimários finos. Os ependimomas anaplásicos exibem maior densidade celular, altas taxas mitóticas, necrose e diferenciação ependimária menos evidente.

Tumores Neuronais

O *neurocitoma central* é um neoplasma de baixo grau encontrado dentro do sistema ventricular (mais frequentemente o ventrículo lateral ou o terceiro ventrículo) e adjacente a ele, caracterizado por núcleos uniformemente espaçados, redondos, uniformes e, com frequência, ilhas de neurópilo.

Os *gangliogliomas* são tumores com uma mistura de elementos gliais, normalmente astrocitomas de baixo grau, e neurônios de aspecto maduro. A maioria desses tumores é de crescimento lento, mas o componente glial ocasionalmente se torna francamente anaplásico e a doença avança rapidamente. Essas lesões se manifestam, muitas vezes, com convulsões.

O *tumor neuroepitelial disembrioplásico* é um tumor infantil de baixo grau que cresce lentamente e carrega um prognóstico relativamente bom após a ressecção; muitas vezes se manifesta como distúrbio convulsivo. Está localizado tipicamente no lobo temporal superficial e consiste em pequenas células neuronais redondas dispostas em colunas e em torno dos eixos centrais dos processos. Costuma formar múltiplos nódulos intracorticais distintos com fundo mixoide. Também estão presentes neurônios "flutuantes" bem diferenciados dentro de acúmulos de fluido mixoide rico em mucopolissacarídeos.

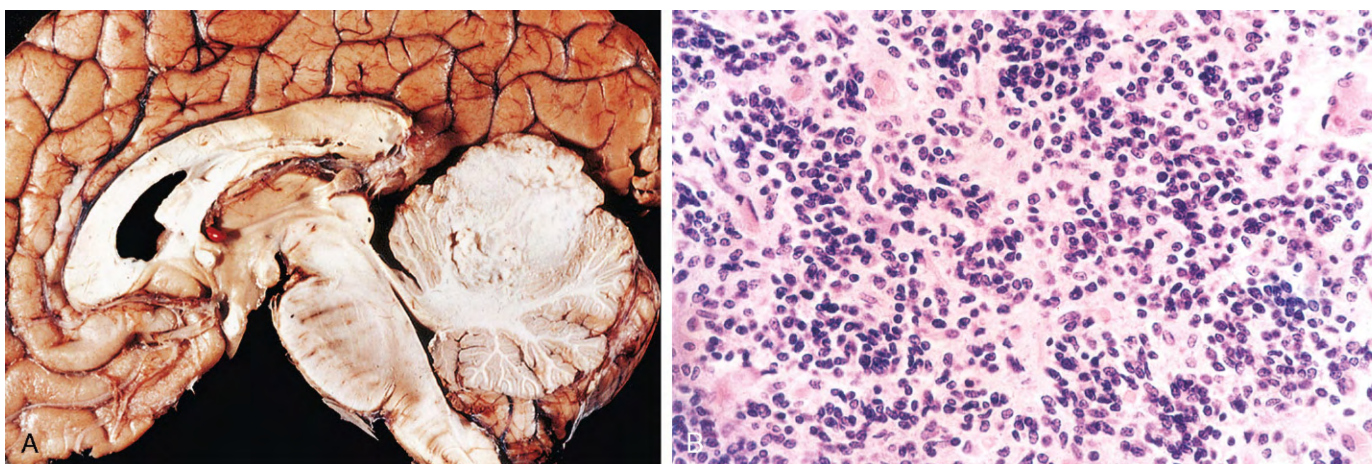


Figura 22-30 Meduloblastoma. **A,** Corte sagital do cérebro exibindo meduloblastoma com destruição do cerebelo na linha média superior. **B,** Aspecto microscópico do meduloblastoma.

Neoplasmas Embrionários (Primitivos)

Alguns tumores de origem neuroectodérmica têm aparência primitiva de "célula redonda pequena", uma reminiscência das células progenitoras normais encontradas no SNC em desenvolvimento. Muitas vezes, a diferenciação é limitada, mas pode avançar ao longo de múltiplas linhagens. A mais comum é o *meduloblastoma*, contribuindo para 20% dos tumores cerebrais pediátricos.

Meduloblastoma

O meduloblastoma ocorre predominantemente nas crianças e exclusivamente no cerebelo. Os marcadores neuronais e gliais são quase sempre expressados, pelo menos até certo ponto. É altamente maligno, e o prognóstico dos pacientes não tratados é triste; no entanto, o meduloblastoma é extraordinariamente radiossensível. Com excisão total, quimioterapia e irradiação, a taxa de sobrevida de cinco anos pode ser de até 75%. Os tumores de tipo histológico similar e grau de diferenciação pobre podem ser encontrados em outra parte qualquer do sistema nervoso, onde são chamados de *tumores neuroectodérmicos* primitivos (PNETs.)

MORFOLOGIA

Nas crianças, os meduloblastomas estão localizados na linha média do cerebelo; os tumores laterais podem ocorrer com muito mais frequência nos adultos. O tumor é bem circunscrito, cinzento e friável, podendo se estender até a superfície das folhas cerebelares e envolver as leptomeninges (Fig. 22-30, A). Os meduloblastomas são extremamente celulares, com lâminas de células anaplásicas (Fig. 22-30, B). As células tumorais individuais são pequenas, com citoplasma escasso, núcleos hipercromáticos; as mitoses são abundantes. Muitas vezes, a diferenciação neuronal focal é vista na forma de roseta de Homer Wright ou neuroblástica, que lembra bastante as rosetas encontradas nos neuroblastomas; elas são caracterizadas por células tumorais primitivas em volta de um neurópilo central (material rosa delicado formado por processos neuronais).

A análise genética do meduloblastoma revelou que tumores morfologicamente similares costumam exibir alterações distintas e que existe uma relação entre as mutações subjacentes e o resultado. Em geral, os tumores com ampliações do *MYC* estão associados a maus resultados, enquanto aqueles ligados às mutações nos genes da via de sinalização WNT têm curso mais favorável. Muitos tumores também têm mutações que ativam a via *sonic hedgehog* (shh), que tem papel fundamental na tumorigênese, mas relação duvidosa com o resultado. Essas distinções genéticas estão começando a ser utilizadas para estratificar os pacientes em grupos de risco diferentes e orientar a terapia. Em condições ideais, seria melhor evitar a radioterapia do SNC nos pacientes jovens, e espera-se que as novas terapias voltadas para os produtos de mutação gênica venham a atingir esse objetivo.

Outros Tumores Parenquimatosos

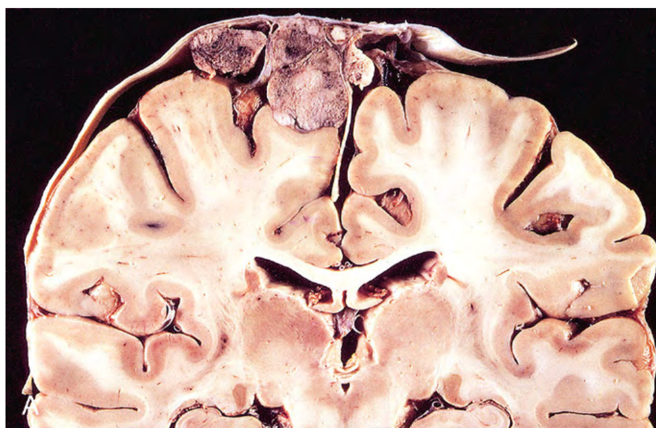
Linfoma Primário do Sistema Nervoso Central

O linfoma primário do SNC, que ocorre principalmente como linfomas de célula B grandes e difusos, contribui para 2% dos linfomas extranodais e 1% dos tumores intracranianos. É o neoplasma mais comum do SNC nas pessoas imunossuprimidas, nas quais os tumores quase sempre são positivos para o vírus Epstein-Barr oncogênico. Nas populações não imunossuprimidas, o espectro de idade é relativamente amplo, com a incidência aumentando após os 60 anos de idade. Independentemente do contexto clínico, o linfoma cerebral primário é uma doença agressiva com resposta relativamente ruim à quimioterapia em comparação com os linfomas periféricos.

Os pacientes com linfoma cerebral primário costumam ter muitos nódulos tumorais dentro do parênquima cerebral, ainda que o envolvimento fora do SNC seja uma complicação posterior incomum. O linfoma que se origina fora do SNC raramente se espalha para o parênquima cerebral; quando isso acontece, o tumor geralmente também está dentro do LCR ou envolve as meninges.

MORFOLOGIA

As lesões costumam envolver as estruturas cinzentas profundas e também a substância branca e o córtex. A disseminação periventricular é comum. Os tumores são relativamente bem definidos em comparação com os neoplasmas gliais, mas não são tão distintos como as metástases. Os tumores associados ao EBV muitas vezes exibem áreas extensas de necrose. Os tumores quase sempre são linfomas de célula B grandes



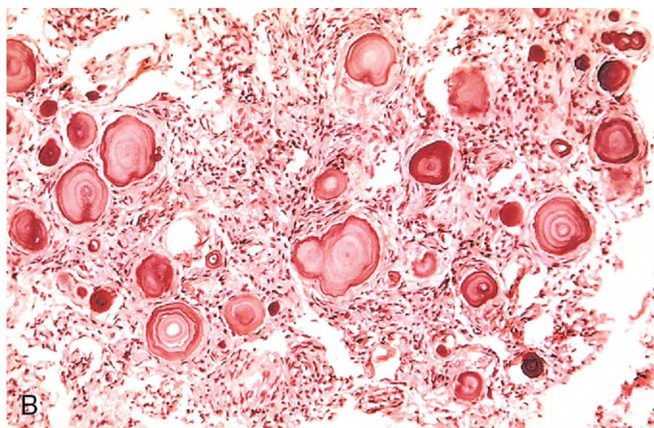


Figura 22-31 Meningioma. **A,** Meningioma multilobular parassagital acoplado à dura-máter com compressão do cérebro subjacente. **B,** Meningioma com padrão de crescimento celular espiralado e corpos de psamomas.

e agressivos, embora outros tipos histológicos possam ser observados raramente (Capítulo 11). Microscopicamente, as células malignas se acumulam em torno dos vasos sanguíneos e infiltram o parênquima cerebral circundante.

Tumores da Célula Germinativa

Os *tumores* cerebrais primários *da célula germinativa* ocorrem ao longo da linha média, mais comumente nas regiões pineal e suprasselar. Eles contribuem para 0,2-1% dos tumores cerebrais nas pessoas de ascendência europeia, mas até 10% dos tumores cerebrais nas pessoas de etnia japonesa. Eles são um tumor dos jovens, com 90% ocorrendo durante as primeiras duas décadas de vida. Os tumores da célula germinativa na região pineal exibem forte predominância masculina. O tumor primário da célula germinativa do SNC mais comum é o germinoma, um tumor que lembra muito o seminoma testicular (Capítulo 17). Também ocorre o envolvimento secundário do SNC pelos tumores metastáticos de célula germinativa gonadal.

Meningiomas

Os *meningiomas* são tumores predominantemente benignos que surgem das células meningoteliais aracnóideas. Eles ocorrem geralmente nos adultos e muitas vezes estão acoplados à dura-máter. Os meningiomas podem ser encontrados ao longo de qualquer uma das superfícies externas do cérebro e também dentro do sistema ventricular, onde surgem das células aracnóideas do estroma do plexo coroide. Geralmente chamam a atenção devido aos sintomas vagos não localizadores ou com achados focais relativos à compressão do cérebro adjacente. Embora a maioria dos meningiomas seja facilmente distinguível do cérebro subjacente, alguns tumores infiltram o cérebro, uma característica que está associada com o maior risco de recorrência. O prognóstico global é determinado pelo tamanho e localização da lesão, pela acessibilidade cirúrgica e pelo grau histológico.

Quando uma pessoa tem muitos meningiomas, especialmente em associação com schwanomas do VIII nervo craniano ou tumores gliais, o diagnóstico de neurofibromatose tipo 2 (NF2) deve ser considerado (Capítulo 21). Cerca de metade dos meningiomas não associados com *NF2* tem mutações de perda de função adquiridas no gene de supressão tumoral *NF2* no braço longo do cromossomo 22 (22q). Essas mutações são encontradas em todos os graus de meningioma, sugerindo que estão envolvidos com a iniciação tumoral. As mutações no *NF2* são mais comuns nos tumores com certos padrões de crescimento (fibroblástico, transicional e psamomatoso).

MORFOLOGIA

Os **meningiomas** (WHO graus I/IV) são massas bem definidas baseadas na dura-máter que podem comprimir o cérebro, mas não o invadem (Fig. 22-31, A). A extensão para o osso sobrejacente pode estar presente. Entre os padrões histológicos variados estão o **sincicial**, que dá o nome aos grupos de células espiralados sem membranas celulares visíveis que se assentam em grupos apertados; **fibroblástico**, com células alongadas e deposição abundante de colágeno entre elas; **transicional**, que compartilha as características dos tipos sincicial e fibroblástico; **psamomatoso**, com muitos corpos de psamomas (Fig. 22-31, B); e **secretório**, com secreções eosinofílicas PAS-positivas do tipo glandular, conhecidas como corpos de pseudopsamomas.

Os **meningiomas atípicos** (WHO graus II/IV) são reconhecidos pela presença de certas características histológicas (nucléolos proeminentes, maior celularidade, sem padrão de crescimento) e muitas vezes têm frequência mitótica mais elevada. Esses tumores demonstram crescimento local mais agressivo e frequência de recorrência mais elevada; podem exigir terapia além da cirurgia.

Os **meningiomas anaplásicos** (**malignos;** WHO graus III/IV) são tumores altamente agressivos que podem se assemelhar ao sarcoma ou carcinoma de alto grau, embora normalmente haja alguma evidência histológica de uma origem celular meningotelial.

Tumores Metastáticos

As lesões metastáticas, principalmente carcinomas, contribuem para aproximadamente um quarto até a metade dos tumores intracranianos. Os sítios primários mais comuns são pulmão, mama, pele (melanoma), rim e trato gastrointestinal — juntos, contribuem para cerca de 80% dos casos. As metástases formam massas nitidamente demarcadas, muitas vezes na junção entre as substâncias cinzenta e branca, e provocam edema (Fig. 22-32). A fronteira entre o tumor e o parênquima cerebral também é nítida em nível microscópico, com gliose reativa circundante.

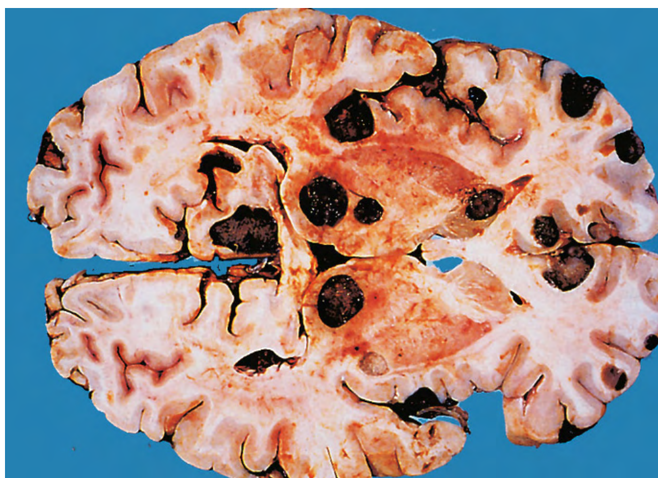


Figura 22-32 Melanoma metastático. As lesões metastáticas se distinguem macroscopicamente da maioria dos tumores do sistema nervoso central por sua multicentricidade e margens bem demarcadas. A cor escura dos nódulos tumorais nessa amostra se deve à presença de melanina.

Além dos efeitos diretos e localizados produzidos pelas metástases, as *síndromes paraneoplásicas* podem envolver os sistemas nervosos periférico e central, algumas vezes chegando a preceder o reconhecimento clínico do neoplasma maligno. Muitos pacientes, mas não todos, com síndromes paraneoplásicas possuem anticorpos contra antígenos tumorais. Alguns dos padrões mais comuns incluem:

- *Degeneração cerebelar subaguda* resultando em ataxia, com destruição das células de Purkinje, gliose e infiltrado inflamatório brando.
- *Encefalite límbica* causando demência subaguda, com células inflamatórias perivasculares, nódulos microgliais, alguma perda neuronal e gliose, todos centrados no lobo temporal médio.
- *Neuropatia sensorial subaguda* levando a alteração da sensação de dor, com perda de neurônios sensoriais nos gânglios da raiz dorsal, em associação com inflamação.
- *Síndrome da psicose de início rápido, catatonia, epilepsia e coma* associada com teratoma ovariano e anticorpos contra o receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA).

Síndromes Tumorais Familiares

Várias síndromes herdadas e provocadas por mutações em vários genes de supressão tumoral estão associadas com o maior risco de determinados tipos de cânceres. As síndromes com envolvimento particular do SNC são discutidas aqui; as síndromes familiares associadas com tumores do sistema nervoso periférico são cobertas no Capítulo 21.

Esclerose Tuberosa

A esclerose tuberosa (TSC) é uma síndrome autossômica dominante caracterizada pelo desenvolvimento de hamartomas e neoplasmas benignos que envolvem o cérebro e outros tecidos. Os hamartomas do SNC consistem em tuberosidades corticais e hamartomas subependimários, incluindo uma grande forma tumefativa conhecida como astrocitoma subependimário de células gigantes. Devido à sua proximidade com o forame de Monro, eles costumam se apresentar de forma aguda com hidrocefalia obstrutiva que requer intervenção cirúrgica e/ou terapia com um inibidor de mTOR. As convulsões estão associadas com as tuberosidades corticais e podem ser difíceis de controlar com medicamentos antiepiléticos. As lesões extracerebrais incluem angiomiolipomas renais, hamartomas gliais retinianos, linfangiomiomatose pulmonar e rabdomiomas cardíacos. Cistos podem ser encontrados em vários locais, incluindo fígado, rins e pâncreas. As lesões cutâneas incluem angiofibromas, espessamentos coriáceos em placas localizados (placa de chagrém), áreas hipopigmentadas (placas cinza) e fibromas subungueais. A TSC resulta do rompimento da *TSC1*, que codifica a hamartina, ou da *TSC2*, que codifica a tuberina. As duas proteínas TSC formam um complexo dimérico que regula negativamente a mTOR, uma quinase que "sente" o estado de nutrição da célula e regula o metabolismo celular. A perda de qualquer uma das proteínas leva a aumento de atividade da mTOR, que interrompe a sinalização nutricional e aumenta o crescimento celular.

MORFOLOGIA

Os hamartomas corticais são mais firmes do que o córtex normal e têm tido a sua aparência comparada com a de batatas — daí o nome "tuberoso". Eles são compostos de grandes neurônios aleatoriamente dispostos sem arquitetura laminar cortical normal. Essas células podem exibir uma mistura de aspectos gliais e neuronais, tendo grandes núcleos vesiculares com nucléolos (como os neurônios) e citoplasma eosinofílico abundante (como os astrócitos gemistocíticos). Células anormais similares estão presentes nos nódulos subependimários em que grandes células similares a astrócitos se agrupam por baixo da superfície ventricular.

Doença de von Hippel-Lindau

Nesse distúrbio autossômico dominante, as pessoas afetadas desenvolvem hemangioblastomas dentro dos hemisférios cerebelares, retina e, com menos frequência, tronco encefálico, medula espinhal e raízes nervosas. Os pacientes também podem ter cistos envolvendo pâncreas, fígado e rins, podendo ter também um aumento na propensão para desenvolver carcinoma da célula renal. A frequência da doença é de um em 30.000-40.000. A terapia é voltada para os neoplasmas sintomáticos, incluindo a ressecção cirúrgica dos tumores cerebelares e a ablação com *laser* dos tumores retinianos. O gene afetado, o supressor tumoral *VHL*, codifica uma proteína que faz parte de um complexo ubiquitina-ligase que visa o fator de transcrição HIF induzível por hipóxia para degradação. Os tumores que surgem nos pacientes com doença de von Hippel-Lindau geralmente perderam toda a função da proteína VHL. Em consequência, esses tumores expressam altos níveis de HIF, que aciona a expressão de VEGF, vários fatores do crescimento e, às vezes, eritropoietina, levando a uma forma de policitemia paraneoplásica.

MORFOLOGIA

O **hemangioblastoma capilar** cerebelar, a principal manifestação neurológica da doença, é um neoplasma altamente vascular que ocorre como nódulo mural associado com um grande cisto preenchido com líquido. Ao exame microscópico, a lesão consiste em muitos vasos capilares ou um pouco maiores, com paredes finas, separados por células de estroma intervenientes com citoplasma vacuolado, ligeiramente PAS-positivo e rico em lipídios.

RESUMO

Tumores do Sistema Nervoso Central

- Os tumores do SNC podem surgir das células de revestimento (meningiomas), do cérebro (gliomas, tumores neuronais, tumores do plexo coroide) ou de outras populações de células do SNC (principalmente linfoma do SNC, tumores de célula germinativa) ou se originar em qualquer parte do corpo (metástases).
- Até mesmo os tumores de baixo grau ou benignos podem ter maus resultados clínicos, dependendo de onde ocorrerem no cérebro.
- Tipos distintos de tumores afetam regiões específicas do cérebro (p. ex., cerebelo no meduloblastoma, uma localização intraventricular no neurocitoma central) e faixas etárias específicas (meduloblastoma e astrocitomas pilocíticos nas faixas etárias pediátricas e glioblastoma e linfoma nos pacientes mais velhos).
- Os tumores gliais são classificados geralmente em astrocitomas, oligodendrogliomas e ependimomas. O aumento da malignidade do tumor está associado com mais anaplasia citológica, aumento da densidade celular, necrose e atividade mitótica.
- A disseminação metastática dos tumores cerebrais para outras regiões do corpo é rara, mas o cérebro não está comparavelmente protegido contra a disseminação dos tumores distantes. Os carcinomas são o tipo dominante de tumores sistêmicos que metastatizam para o sistema nervoso.

BIBLIOGRAFIA

In general, many areas of neuropathology and neurologic diseases are well covered in the following standard texts:

Burger PC, Scheithauer BW (eds): Tumors of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Tumor Pathology: Series 4. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2007.

Louis DN, Frosch MP, Mena H, et al, (eds): Non-Neoplastic Diseases of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Nontumor Pathology: Series 1. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2009.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (IARC), 4th ed. Geneva, World Health Organization, 2007.

Love S, Louis DN, Ellison DW, editors: *Greenfield's Neuropathology*, 8th ed, Oxford, 2008, Oxford University Press.

Perry A, Brat DJ: Neuropathology patterns and introduction. In Perry A, Brat DJ, editors: *Practical Surgical Neuropathology, Elsevier/Churchill*, Philadelphia, 2010, Livingstone.

Ropper AH, Samuels MA, editors: *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 9th ed., New York, 2009, McGraw-Hill Professional.

For some topics covered in this chapter, there have been recent changes in classification, advances in understanding of pathogenesis, therapeutic interventions, and better understanding of clinicopathologic correlations. For these selected topics, additional reading recommendations are provided.

TRAUMA DO SISTEMA NERVOVO CENTRAL

McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, et al: Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. J Neuropathol Exp Neurol 68:709, 2009.

MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS E LESÃO CEREBRAL PERINATAL

Copp AJ, Greene ND: Genetics and development of neural tube defects. J Pathol 220:217, 2010.

Diaz AL, Gleeson JG: The molecular and genetic mechanisms of neocortex development. Clin Perinatol 36:503, 2009.

Kriegstein A, Alvarez-Buylla A: The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. Annu Rev Neurosci 32:149, 2009.

Lee JE, Gleeson JG: Cilia in the nervous system: linking cilia function and neurodevelopmental disorders. Curr Opin Neurol 24:98, 2011.

Lim Y, Golden JA: Patterning the developing diencephalon. Brain Res Rev 53:17, 2007.

Na ES, Monteggia LM: The role of MeCP2 in CNS development and function. Horm Behav 59:364, 2011.

Ten Donkelaar HJ, Lammens M: Development of the human cerebellum and its disorders. Clin Perinatol 36:513, 2009.

Thompson BL, Levitt P: The clinical-basic interface in defining pathogenesis in disorders of neurodevelopmental origin. Neuron 67:702, 2010.

Walsh CA, Morrow EM, Rubenstein JL: Autism and brain development. Cell 135:396, 2008.

INFECÇÕES DO SISTEMA NERVOSO

Gambetti P, Cali I, Notari S, et al: Molecular biology and pathology of prion strains in sporadic human prion diseases. Acta Neuropathol 121:79, 2011.

Ironside JW: Variant Creutzfeldt-Jakob disease. Haemophilia 16(Suppl 5):175, 2010.

Johnson T, Nath A: Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations. Ann N Y Acad Sci 1184:106, 2010.

Martin-Blondel G, Delobel P, Blancher A, et al: Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV. Brain 134(Pt 4):928, 2011.

Parchi P, Strammiello R, Giese A, Kretzschmar H: Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future. Acta Neuropathol 121:91, 2011.

Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A: Neurologic presentations of AIDS. Neurol Clin 28:253, 2010.

Wright EJ: Neurological disease: the effects of HIV and antiretroviral therapy and the implications for early antiretroviral therapy initiation. Curr Opin HIV AIDS 4:447, 2009.

DOENÇAS PRIMÁRIAS DA MIELINA

Comabella M, Khoury SJ: Immunopathogenesis of multiple sclerosis. Clin Immunol 10:399, 2011.

Hu W, Lucchinetti CF: The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. Semin Immunopathol 31:439, 2009.

Jarius S, Wildemann B: AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. Nat Rev Neurol 6:383, 2010.

Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL: The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. Nat Rev Genet 9:516, 2008.

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

DeKosky ST, Carrillo MC, Phelps C, et al: Revision of the criteria for Alzheimer's disease: A symposium. Alzheimers Dement 7:e1, 2011.

Durr A: Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. Lancet Neurol 9:885, 2010.

Pandolfo M: Friedreich ataxia. Arch Neurol 65:1296, 2008.

Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al: Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 377:942, 2011.

Ross CA, Tabrizi SJ: Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. Lancet Neurol 10:83, 2011.

Selkoe DJ: Biochemistry and molecular biology of amyloid beta-protein and the mechanism of Alzheimer's disease. Handb Clin Neurol 89:245, 2008.

Storch A, Hofer A, Krüger R, et al: New developments in diagnosis and treatment of Parkinson's disease—from basic science to clinical applications. J Neurol 251(Suppl 6):VI33, 2004.

Thinakaran G, Koo EH: Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. J Biol Chem 283:29615, 2008.
Vidailhet M: Movement disorders in 2010: Parkinson disease-symptoms and treatments. Nat Rev Neurol 7:70, 2011.

TUMORES

Cancer Genome Atlas Research Network:: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature 455:1061, 2008.
Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, et al: Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. J Clin Oncol 29:1424, 2011.
Dubuc AM, Northcott PA, Mack S, et al: The genetics of pediatric brain tumors. Curr Neurol Neurosci Rep 10:215, 2010.
Maher ER, Neumann HP, Richard S: von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. Eur J Hum Genet 19:617, 2011.
Mawrin C, Perry A: Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. J Neurooncol 99:379, 2010.
Orlova KA, Crino PB: The tuberous sclerosis complex. Ann N Y Acad Sci 1184:87, 2010.
Riemenschneider MJ, Jeuken JW, Wesseling P, Reifenberger G: Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. Acta Neuropathol 120:567, 2010.

Página deixada intencionalmente em branco

CAPÍTULO

Pele 23

SUMÁRIO DO CAPÍTULO

As doenças de pele são comuns e diversificadas, podendo variar de uma acne irritante ao melanoma que ameaça a vida. Muitas são intrínsecas à pele, mas algumas são manifestações de doenças que envolvem vários tecidos, como o lúpus eritematoso sistêmico ou as síndromes genéticas, como a neurofibromatose. Nesse sentido, a pele é uma exclusiva "janela" acessível pela quais numerosas doenças podem ser visualizadas e reconhecidas.

A pele não é um simples manto de proteção, mas um órgão complexo que participa ativamente da regulação de eventos celulares e moleculares que regem as interações do corpo com o ambiente externo. É constantemente banhada por antígenos microbianos e não microbianos que são processados pelas células de Langerhans, que carregam essa carga antigênica para os linfonodos regionais e, assim, iniciam as respostas imunes. As células escamosas (queratinócitos) ajudam a manter a homeostase da pele por promover uma barreira física às lesões ambientais e secretar grande número de citocinas que influenciam o microambiente dérmico e escamoso. A derme contém os linfócitos T auxiliares $CD4^+$ e os citotóxicos $CD8^+$, alguns dos quais residem na pele, em virtude dos receptores especializados, como o antígeno linfocitário cutâneo. A epiderme contém linfócitos intraepiteliais, incluindo as células T γ/δ, que constituem um componente do sistema imune inato. As respostas imunes locais envolvendo essas células e citocinas do sistema imunológico explicam os padrões microscópicos e expressões clínicas das doenças cutâneas inflamatórias e infecciosas.

Este capítulo se concentra em um pequeno subconjunto de doenças cutâneas comuns e patogenicamente ilustrativa.

O autor agradece aos Drs. Ronald Rapini e Robert Jordan e ao Department of Dermatology da University of Texas Medical School at Houston pelas fotografias clínicas deste capítulo. As contribuições do Dr. George Murphy nas edições anteriores para este capítulo são de reconhecido agradecimento.

Ao considerar essas doenças, é importante compreender que a prática da dermatopatologia depende de interações estreitas com os médicos, em particular os dermatologistas. A história clínica, o aspecto macroscópico e a distribuição das lesões relatadas pelos médicos são muitas vezes tão importantes quanto os achados microscópicos realizados para se obter o diagnóstico.

As doenças da pele podem ser confusas (em parte) para o estudante, pois os dermatologistas e os dermatopatologistas utilizam um vocabulário amplo e único para descrever as lesões cutâneas. Considerando que o conhecimento do presente vocabulário constitui a base da compreensão clara e da comunicação, alguns dos termos e descritores que são mais comumente utilizados são definidos a seguir.

Termos para as Lesões Macroscópicas

Escoriação: Lesão traumática caracterizada pela ruptura da epiderme, causando uma área linear avermelhada (p. ex., um arranhão profundo), frequentemente autoinduzida.

Liquenificação: Pele espessa e áspera caracterizada por marcas cutâneas proeminentes; geralmente, resultado de um atrito repetido (ver "líquen simples crônico").

Mácula: Área plana circunscrita, menor ou igual a 5 mm de diâmetro, que se distingue da pele circunjacente pela coloração. Se for maior do que 5 mm, refere-se como **mancha**.

Pápula: Lesão elevada em forma de cúpula ou com a parte superior achatada, menor ou igual a 5 mm de diâmetro. Se for maior que 5 mm de diâmetro, refere-se como **nódulo**.

Placa: Lesão elevada com a parte superior achatada, geralmente com largura maior que 5 mm de diâmetro.

Pústula: Lesão elevada, distinta e purulenta.

Escama: Excrescência seca, córnea, semelhante à placa, geralmente resultante de cornificação imperfeita.

Vesícula: Lesão elevada preenchida por fluido com largura inferior ou igual a 5 mm. Se for maior que 5 mm de diâmetro, refere-se como **bolha**. **Empola** é um termo comum para ambas.

Termos Microscópicos

Acantólise: Perda da aderência intercelular entre os queratinócitos.

Acantose: Hiperplasia difusa da epiderme.

Disqueratose: Queratinização prematura e anormal das células (individuais ou agrupadas), abaixo da camada granulosa.

Hiperqueratose: Hiperplasia da camada córnea, frequentemente associada com anormalidades qualitativas da queratina.

Lentiginoso: Proliferação linear dos melanócitos das células da camada basal da epiderme, podendo ocorrer como alteração reacional ou como parte de uma neoplasia melanocítica.

Papilomatose: Elevação da superfície causada por hiperplasia e aumento das papilas dérmicas.

Paraqueratose: Queratinização caracterizada pela retenção dos núcleos na camada córnea. Nas membranas mucosas escamosas, como a mucosa da boca, a paraqueratose é normal.

Espongiose: Edema intercelular da epiderme.

DERMATOSES INFLAMATÓRIAS AGUDAS

Existem milhares de dermatoses inflamatórias, desafiando a perspicácia de diagnóstico dos clínicos, mesmo os mais experientes. Em geral, as lesões agudas duram dias a semanas e são caracterizadas por inflamação (com frequência marcada por células mononucleares, em vez de neutrófilos, sendo definida como aguda pelo curso limitado de sua história natural), edema e, em alguns casos, lesão epidérmica, vascular ou subcutânea. Algumas lesões agudas podem persistir, resultando em transição para uma fase crônica, enquanto outras são caracteristicamente autolimitadas.

Urticária

A urticária ("colmeias") é uma doença comum mediada pela *degranulação localizada dos mastócitos, resultando em hiperpermeabilidade microvascular dérmica*. As placas eritematosas, pruriginosas e edemaciadas originadas são denominadas *vergões*.

PATOGENIA

Na maioria dos casos, a urticária deriva da reação de hipersensibilidade imediata (tipo I; Capítulo 4), em que os antígenos desencadeiam a degranulação dos mastócitos pela ligação dos anticorpos da imunoglobulina E (IgE) que estão expostos na superfície dos mastócitos. Os antígenos responsáveis incluem alimentos, polens, medicamentos e veneno de insetos. A urticária independente da IgE pode resultar da exposição de substâncias que provocam diretamente a degranulação dos mastócitos, como opiáceos e certos antibióticos. Na maioria dos casos, nenhuma causa clínica foi identificada, apesar de extensas pesquisas. O angioedema hereditário é causado por deficiência hereditária do inibidor de C1 esterase, que resulta na ativação descontrolada do complemento (Capítulo 3). Com a progressão, a urticária pode afetar lábios, garganta, pálpebras, genitais e extremidades distais. Quando a laringe é afetada, a condição pode ser perigosa, uma vez que a permeabilidade das vias aéreas pode ser comprometida.

MORFOLOGIA

As características histopatológicas da urticária são frequentemente sutis. Em geral, exibe um escasso infiltrado perivenular superficial de mononucleares, raros neutrófilos e alguns eosinófilos. O edema dérmico superficial cria feixes de colágenos mais espaçados. A degranulação dos mastócitos que normalmente residem ao redor das vênulas dérmicas superficiais é de difícil identificação com coloração de hematoxilina-eosina (HE) de rotina, mas pode ser evidenciada utilizando uma coloração com solução de Giemsa.

Características Clínicas

A urticária geralmente afeta pessoas entre 20-40 anos de idade, embora todas as faixas etárias sejam suscetíveis. As lesões individuais geralmente se desenvolvem e desaparecem em questão de horas, mas esses episódios podem persistir por dias ou até meses. Em alguns casos, as lesões persistentes são originadas devido à vasculite urticariforme, frequentemente associada à deposição do complemento nas vênulas dérmicas. As lesões variam (em tamanho e natureza) de pápulas pequenas e pruríticas a grandes placas edematosas e eritematosas. O aumento da permeabilidade vascular leva a edema dérmico localizado. As lesões podem estar confinadas a uma região específica do corpo ou se apresentar de forma generalizada. Em um tipo específico de urticária, denominado *urticária de pressão*, as lesões são encontradas apenas em áreas expostas a pressão (como nos pés ou nas nádegas). Embora não seja fatal, a urticária pode comprometer a qualidade de vida, causando prurido intenso e constrangimento social. A maioria dos casos é tratada com anti-histamínicos. Os corticosteroides sistêmicos são utilizados nos casos refratários mais graves.

Dermatite Eczematosa Aguda

Eczema é um termo clínico que abrange certo número de condições com variadas etiologias subjacentes. As lesões iniciais se apresentam sob a forma de *pápulas vermelhas, muitas vezes com vesículas exsudativas e crostas*. Com a persistência das lesões, desenvolvem-se *placas escamosas e elevadas*. A natureza e o grau dessas alterações variam de acordo com os subtipos clínicos, que incluem:

- *Dermatite de contato alérgica*, decorrente da exposição tópica a um alérgeno
- *Dermatite atópica*, que foi tradicionalmente atribuída à exposição a substâncias alergênicas, mas agora é observado que deriva de defeitos na função da barreira dos queratinócitos, com forte base genética
- *Dermatite eczematosa relacionada com drogas*, que é uma reação de hipersensibilidade a determinada droga
- *Dermatite fotoeczematosa*, em que o eczema aparece como reação anormal à luz visível ou UV
- *Dermatite irritante primária*, resultante da exposição a substâncias químicas, físicas ou mecânicas que danificam a pele

Na maioria dos casos, as lesões cutâneas se resolvem completamente quando o estímulo causador é removido ou a exposição é limitada. É valido salientar a importância da investigação da causa subjacente. Somente a *dermatite de contato*, a forma mais comum, é considerada neste capítulo.

A dermatite de contato é desencadeada por exposição ao contato ambiental com agentes sensibilizantes, como a hera venenosa, que reage quimicamente com autoproteínas. Essas autoproteínas modificadas por esses agentes são processadas pelas células de Langerhans, que migram para os linfonodos de drenagem e apresentam o antígeno para as células T virgens. Esse evento de sensibilização conduz à aquisição de uma memória imunológica. Após a reexposição do antígeno, os linfócitos T CD4$^+$ de memória ativados migram para os locais afetados na pele e liberam citocinas que recrutam células inflamatórias adicionais, que também vão mediar o dano epidérmico, como em qualquer reação de hipersensibilidade do tipo tardio (Capítulo 4).

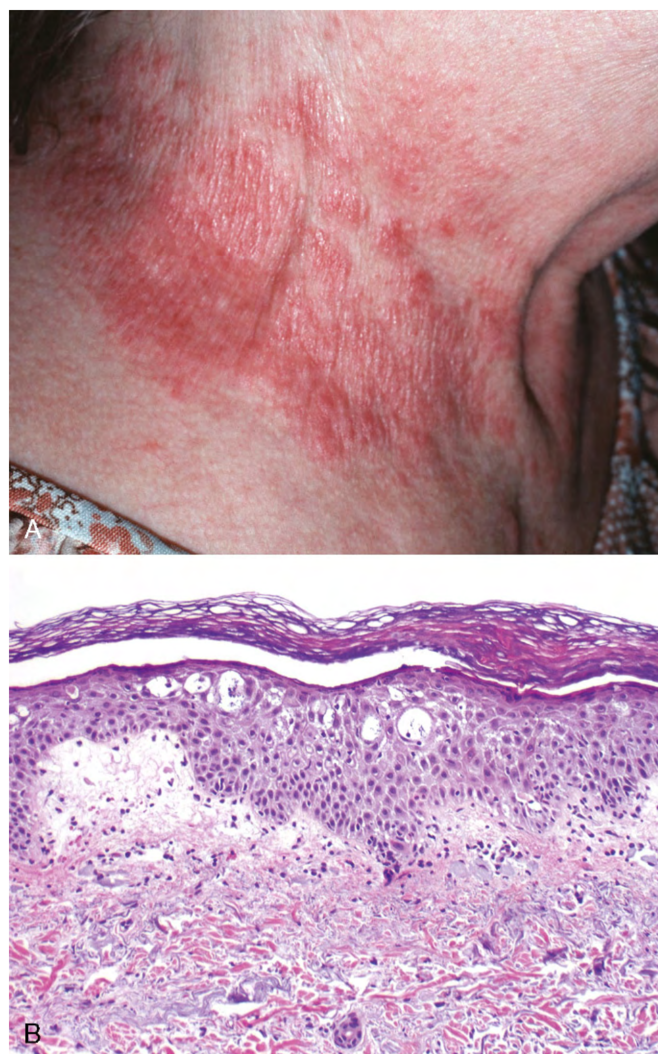


Figura 23-1 Dermatite eczematosa. **A,** O eritema e as escamas característicos decorrem de uma dermatite de contato induzida por níquel produzido pelo colar dessa mulher. **B,** Microscopicamente, existe acúmulo de fluido (espongiose) entre as células epidérmicas que pode progredir para vesículas pequenas se as ligações intercelulares são estendidas até o seu rompimento.

MORFOLOGIA

No caso da dermatite de contato, o padrão de envolvimento da pele é limitado ao local de contato do agente de ativação (Fig. 23-1, A), enquanto em outras formas de eczema as lesões podem estar amplamente distribuídas. A **espongiose** ou edema epidérmico caracteriza todas as formas de dermatite eczematosa aguda — por isso, o sinônimo de **dermatite espongiótica**. O líquido do edema penetra na epiderme, onde se espalha além dos queratinócitos (Fig. 23-1, B). Os espaços intercelulares são estendidos e tornam-se mais proeminentes e fáceis de visualizar. Essa alteração é acompanhada por infiltrado linfocitário perivascular superficial, edema dérmico papilar e degranulação dos mastócitos. Os eosinófilos podem estar presentes e são especialmente proeminentes nas erupções espongióticas provocadas por drogas, mas em geral as características histopatológicas (independentemente da causa) são muito semelhantes, enfatizando a necessidade de cuidadosa correlação clínica.

Características Clínicas

As lesões da dermatite eczematosa aguda são placas pruriginosas (comichão), exsudativas e edematosas, contendo frequentemente vesículas e bolhas. Com a exposição persistente ao antígeno, as lesões podem se tornar progressivamente escamosas (hiperqueratóticas) e apresentar aumento da epiderme (acantose). Algumas alterações são produzidas ou agravadas pelo ato de coçar ou esfregar a lesão (ver adiante em "Líquen Simples Crônico"). As causas clínicas do eczema são muitas vezes divididas em "trabalho interno" — reação a um antígeno circulante interno (como os alimentos ingeridos ou drogas) — e "trabalho externo" — doença decorrente do contato com um antígeno externo (como a hera venenosa).

A suscetibilidade à dermatite atópica é frequentemente hereditária; a doença é concordante em 80% dos gêmeos monozigóticos e 20% dos dizigóticos. Em geral, aparece na infância, e na maioria dos casos desaparece nos adultos. As crianças com dermatite atópica geralmente apresentam rinite alérgica e asma, sendo denominada tríade atópica.

Eritema Multiforme

O eritema multiforme é uma doença incomum e frequentemente autolimitada que parece constituir uma *reação de hipersensibilidade a certas infecções ou fármacos*. As infecções antecedentes incluem o herpes simples e aquelas causadas por micoplasmas e alguns fungos. Os fármacos relacionados incluem sulfonamidas, penicilinas, salicicatos, hidantoínas e antimaláricos. Os pacientes apresentam *grande diversidade de lesões (por isso, a condição é chamada de "multiforme"), incluindo máculas, pápulas, vesículas e bolhas, assim como lesões características em forma de alvo, que consistem em máculas ou pápulas vermelhas com centro claro, vesicular ou erodido* (Fig. 23-2). Acredita-se que o dano epitelial seja o resultado da ação das células T citotóxicas (*skin-homing*) que atacam as células basais da pele e mucosas, podendo apresentar antígenos que reagem de forma cruzada com o fármaco ou incitam o microrganismo.

MORFOLOGIA

As lesões bem desenvolvidas apresentam aspecto característico em forma de alvo (Fig. 23-2, A). As lesões iniciais exibem infiltrado linfocitário perivascular superficial associado com edema dérmico e marginação de linfócitos ao longo da junção dermoepidérmica, em íntima associação com os queratinócitos

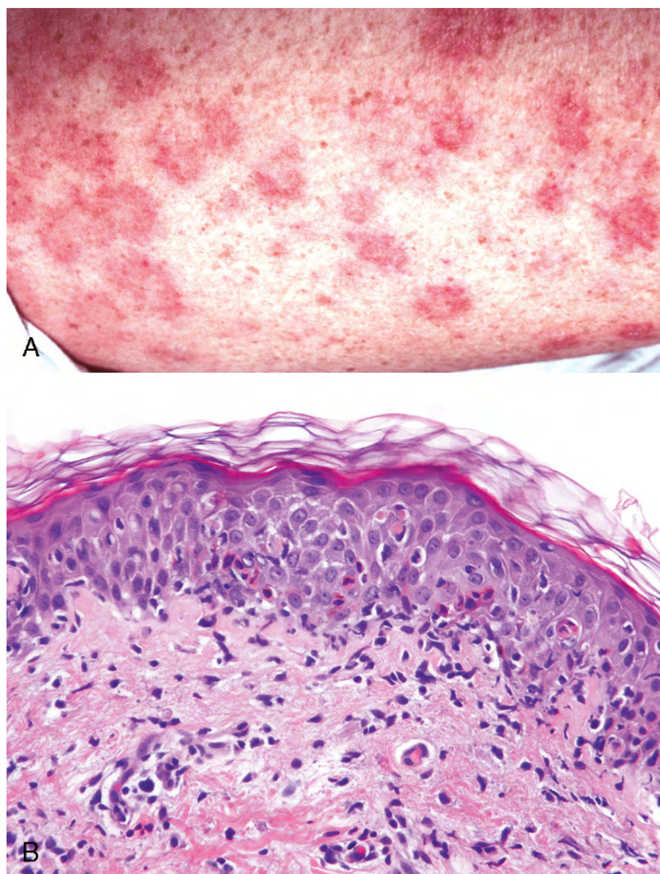


Figura 23-2 Eritema multiforme. **A,** As lesões em "forma de alvo" consistem em uma bolha central clara ou zona de necrose epidérmica, circunscrita por eritema macular. **B,** As lesões iniciais apresentam uma coleção de linfócitos ao longo da junção dermoepidérmica (dermatite de interface) associada com queratinócitos difusos com núcleos escuros contraídos e citoplasma eosinofílico, que estão sofrendo apoptose.

em degeneração (Fig. 23-2, B). Com o passar do tempo, surgem discretas zonas confluentes de necrose epidérmica basal com formação concomitante de bolhas. Na forma mais severa e rara dessa doença, a **necrólise epidérmica tóxica**, a necrose se estende através de toda a espessura da epiderme.

Características Clínicas

O eritema multiforme exibe ampla variação na gravidade da doença. As formas associadas com a infecção (mais frequentemente o vírus da herpes) são as menos graves. O eritema multiforme causado por medicamentos pode evoluir para erupções mais severas e que ameaçam a vida, como a síndrome de Stevens-Johnson ou a necrólise epidérmica tóxica. Essas formas podem ser fatais, pois normalmente causam descamação de grandes porções da epiderme, resultando em perda de líquidos e infecções semelhantes às observadas em pacientes com lesões por queimaduras. Essas formas graves da doença ocorrem com frequência nas reações idiopáticas às drogas.

DERMATOSES INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS

As dermatoses inflamatórias crônicas são condições cutâneas persistentes que exibem os seus aspectos mais característicos por vários meses ou anos, embora possam começar por uma fase aguda. A superfície da pele em algumas dermatoses inflamatórias crônicas torna-se áspera em decorrência de formação excessiva ou anormal de escamas, com posterior descamação.

Psoríase

A psoríase é uma dermatose inflamatória crônica comum que afeta cerca de 1- 2% da população dos Estados Unidos. Recentes estudos epidemiológicos têm demonstrado que a psoríase está associada com aumento do risco de ataque cardíaco e acidentes vasculares cerebrais. Essa associação pode estar relacionada com o estado inflamatório crônico. A psoríase está também associada, em até 10% dos pacientes, com artrite, que em alguns casos pode ser severa.

PATOGENIA

A psoríase é uma doença imunológica multifatorial, na qual tanto os fatores genéticos (p. ex., tipos de antígenos leucocitários humanos — HLA) quanto os ambientais contribuem para o risco. Não se sabe se os antígenos estimulantes são próprios ou ambientais. As populações sensibilizadas de células T residentes na derme, incluindo as células T_H1 e T_H17 $CD4^+$ e células T $CD8^+$, se acumulam na epiderme. Essas células secretam citocinas e fatores de crescimento que induzem hiperproliferação dos queratinócitos, resultando nas lesões características. As lesões psoriásicas podem ser induzidas em indivíduos suscetíveis ao trauma local (**fenômeno de Koebner**), o que pode induzir uma resposta inflamatória local e promover o desenvolvimento da lesão. Estudos GWAS (Genome Wide Association Studies) de associação de todo o genoma têm associado o aumento do risco da psoríase aos polimorfismos presentes no lócus HLA e aos genes que afetam a apresentação de antígeno, a sinalização do TNF e a função de barreira da pele.

MORFOLOGIA

A lesão típica é uma **placa bem delimitada de coloração rosa a salmão, coberta por escamas pouco aderentes caracteristicamente de coloração branca prateada** (Fig. 23-3, A). Existe um espessamento epidérmico acentuado **(acantose)**, com alongamento regular descendente das cristas epiteliais (Fig. 23-3, B). Esse padrão de crescimento descendente tem sido comparado a tubos de ensaio em uma estante. O aumento da renovação celular epidérmica e a perda da maturação resultam na **ausência da camada granulosa e em uma extensa escama paraqueratótica**. Também é observado adelgaçamento da camada de células epidérmicas que estão sobre as pontas das papilas dérmicas (placas suprapapilares), e os vasos sanguíneos estão dilatados e tortuosos no interior de papilas. Assim, ocorre o sangramento desses vasos quando a escama é removida, dando origem a vários pontos hemorrágicos puntiformes **(sinal de Auspitz)**. Os neutrófilos formam pequenos agregados no interior da epiderme superficial espongiótica e na camada córnea paraqueratótica. Alterações semelhantes podem ser observadas nas infecções fúngicas superficiais, que necessitam ser excluídas com adequadas colorações especiais.

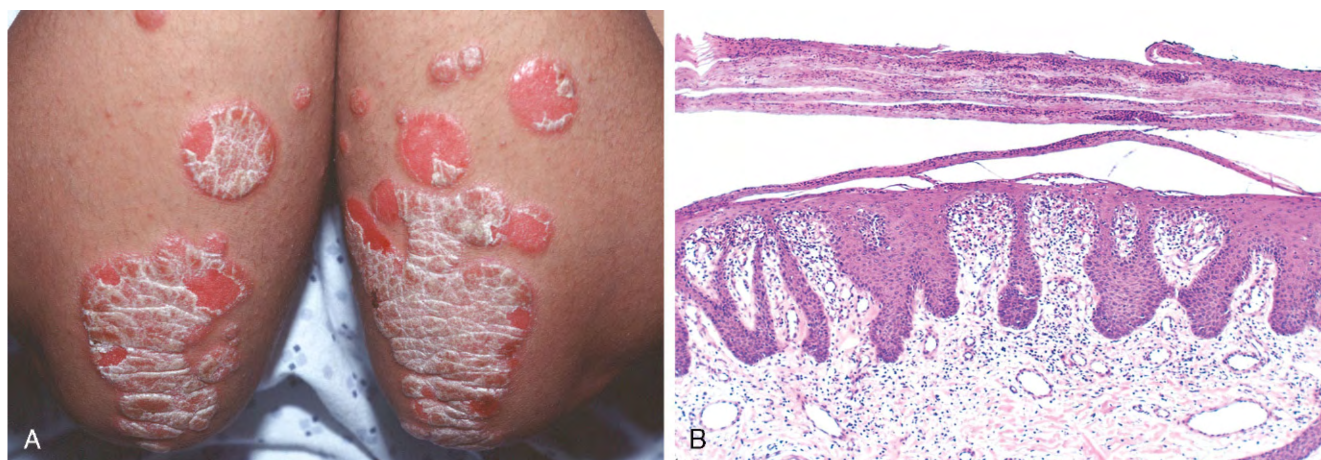


Figura 23-3 Psoríase. **A,** Lesões crônicas de psoríase exibindo placas com superfície eritematosa e escamas brancas prateadas. **B,** Ao exame microscópio, as lesões apresentam hiperplasia epidérmica evidente, extensão uniforme das cristas epiteliais (hiperplasia psoriasiforme) e escamas paraqueratóticas proeminentes que estão focalmente infiltradas por neutrófilos.

Características Clínicas

A psoríase afeta com maior frequência a pele dos cotovelos, joelhos, couro cabeludo, áreas lombossacrais, prega interglútea e glande do pênis. Alterações nas unhas dos dedos das mãos e dos pés ocorrem em 30% dos casos. Na maioria dos casos, a psoríase é limitada em sua distribuição, mas pode ser generalizada e severa. Os subtipos clínicos são definidos pelo padrão de envolvimento e severidade. O tratamento tem como objetivo prevenir a liberação ou a ação dos mediadores inflamatórios. Dependendo da gravidade da doença, agentes imunossupressores (AINEs) como a ciclosporina e os antagonistas do TNF são utilizados. Novos agentes que inibem a resposta imune das células T_H1 e T_H17 também estão sendo testados.

Líquen Plano

Placas e pápulas poligonais, planas, pruriginosas e púrpuras são os pês trava- língua que descrevem essa doença da pele e das mucosas escamosas. As lesões podem resultar de uma resposta imunológica citotóxica mediada por células T CD8$^+$ contra antígenos presentes na camada basal e junção dermoepidérmica que são produzidos por mecanismos desconhecidos, talvez como consequência de infecção viral ou exposição a medicamentos.

MORFOLOGIA

As lesões cutâneas do líquen plano consistem em **pápulas pruriginosas, violáceas, com a parte superior plana**, que podem coalescer focalmente formando placas (Fig. 23-4, A). Essas pápulas são muitas vezes realçadas por pontos ou linhas brancas denominadas **estrias de Wickham**. A hiperpigmentação pode resultar da perda de melanina na derme pelos queratinócitos danificados. Microscopicamente, o líquen plano é um exemplo típico de **dermatite de interface** prototípica, assim chamado porque as lesões são concentradas na interface entre o epitélio escamoso e a derme papilar. Apresenta infiltrado linfocitário denso e contínuo ao longo da junção dermoepidérmica (Fig. 23-4, B). Os linfócitos estão intimamente associados com queratinócitos basais, que com frequência se atrofiam ou sofrem necrose. Talvez como resposta aos danos, as células basais se assemelham às células mais maduras da camada espinhosa (escamatização). Esse padrão de inflamação

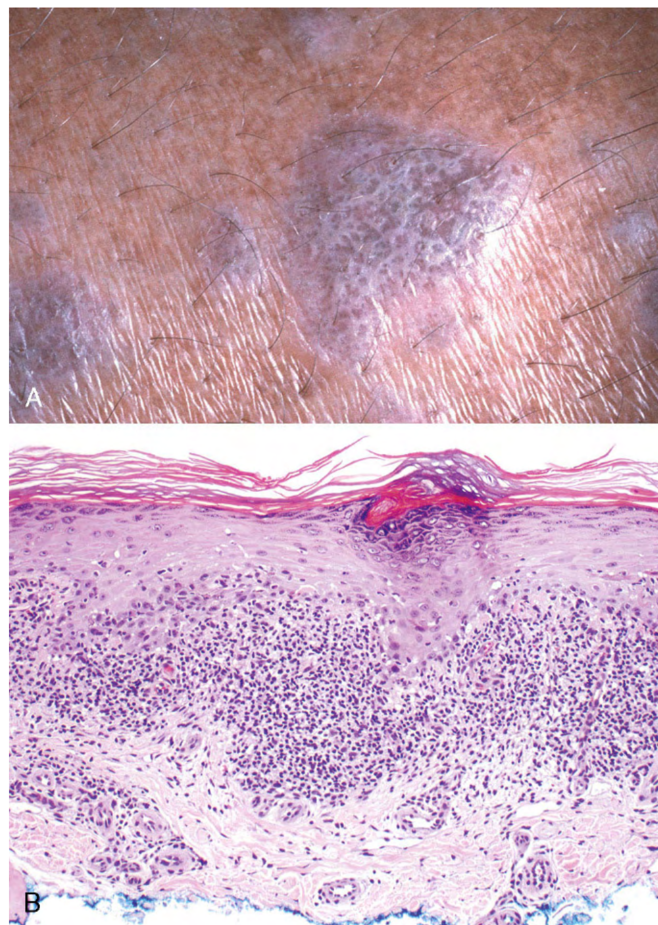


Figura 23-4 Líquen plano. **A,** Essa pápula poligonal, rosa-púrpura com a parte superior plana, apresenta um padrão em forma de renda que é chamado de estrias de Wickham. **B,** Aspectos histopatológicos incluindo infiltrado linfocitário em faixa ao longo da junção dermoepidérmica, hiperqueratose, hipergranulose e cristas interpapilares pontiagudas (em forma de dentes de serra), resultantes da lesão crônica da camada de células basais.

permite que a interface dermoepidérmica assuma um contorno angulado em ziguezague (em forma de dentes de serra). As células basais anucleadas e necróticas são observadas na derme papilar inflamada e referidas como corpos coloides ou **corpos de Civatte**. Embora essas alterações apresentem algumas semelhanças com o eritema multiforme, o líquen plano exibe alterações de cronicidade bem desenvolvidas, incluindo a hiperplasia epidérmica, a hipergranulose e a hiperqueratose.

Características Clínicas

O líquen plano é uma doença incomum que geralmente acomete adultos na meia-idade. As lesões cutâneas são múltiplas e, com frequência, distribuídas simetricamente, em particular nas extremidades. Em geral, as lesões acometem os pulsos, os cotovelos e a glande do pênis. Em aproximadamente 70% dos casos, a mucosa bucal também está envolvida, onde as lesões se manifestam como pápulas brancas com aspecto reticulado ou rendilhado. As lesões cutâneas do líquen plano geralmente desaparecem espontaneamente em um período de 1-2 anos, mas as lesões de boca podem persistir e apresentar intensidade suficiente para causar problemas na ingestão de alimentos.

Líquen Simples Crônico

O líquen simples crônico se manifesta como uma rugosidade na pele, que lembra a aparência dos liquens crescendo em uma árvore. É uma resposta ao trauma local repetitivo, como, por exemplo, o ato contínuo de esfregar ou coçar. Pode apresentar-se como forma nodular, sendo chamado de *prurido nodular*. A patogenia do líquen simples crônico é mal compreendida, mas o trauma provavelmente induz uma hiperplasia epitelial e eventual cicatrização dérmica.

MORFOLOGIA

O líquen simples crônico é caracterizado por **acantose**, **hiperqueratose** e **hipergranulose**. Também são observados alongamento das cristas epiteliais, fibrose da derme papilar, infiltrado inflamatório crônico dérmico (Fig. 23-5). Essas lesões são similares na aparência à pele volar normal (palmar e plantar), em que o espessamento da pele serve como adaptação ao estresse mecânico repetitivo.

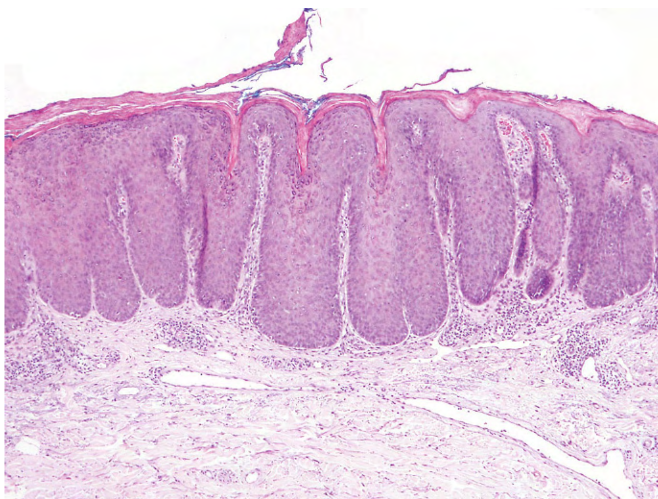


Figura 23-5 Líquen simples crônico. Acantose com hiperqueratose e hipergranulose são característicos. Fibrose dérmica superficial e ectasia vascular, que são características comuns, também estão presentes.

Características Clínicas

As lesões são com frequência elevadas, eritematosas e descamativas, podendo ser confundidas com neoplasias queratinocíticas. O líquen simples crônico pode estar sobreposto e mascarar outra dermatose (frequentemente pruriginosa). Dessa forma, é importante descartar uma causa subjacente, reconhecendo que a lesão pode estar completamente relacionada ao trauma.

RESUMO

Dermatoses Inflamatórias

- Existem várias dermatoses inflamatórias específicas, podendo ser mediadas por anticorpos IgE (urticária), células T antígeno-específicas (eczema, eritema multiforme e psoríase) ou pelo trauma (líquen simples crônico).
- Essas doenças podem ser agrupadas com base nos padrões de inflamação (p. ex., dermatite de interface no líquen plano e eritema multiforme).
- A correlação clínica é essencial para o diagnóstico de doenças cutâneas específicas, uma vez que muitas se sobrepõem e apresentam características histopatológicas inespecíficas.

DERMATOSES INFECCIOSAS

Infecções Bacterianas

Inúmeras infecções bacterianas podem ocorrer na pele. Elas variam de infecções superficiais conhecidas como *impetigo* até abscessos dérmicos mais profundos causados por bactérias anaeróbias, como a *Pseudomonas aeruginosa*, associados com perfurações. A patogenia é semelhante à de outras infecções microbianas (Capítulo 8). Neste capítulo somente o impetigo será discutido.

MORFOLOGIA

O impetigo é caracterizado por acúmulo de neutrófilos abaixo da camada córnea que, com frequência, produz uma pústula subcórnea. As alterações epidérmicas reativas inespecíficas (alternância) e a inflamação dérmica superficial acompanham esses achados. Os cocos bacterianos na epiderme superficial podem ser evidenciados pela coloração de Gram.

Características Clínicas

O *impetigo* é uma das infecções bacterianas de pele mais comuns, sendo observado principalmente em crianças. O microrganismo causador é geralmente o *Staphylococcus aureus* e, menos comumente, o *Streptococcus pyogenes*. Com frequência, é adquirido através do contato direto com a fonte. O impetigo muitas vezes começa como pequena mácula única, geralmente nas extremidades ou na face, próximo do nariz ou da boca (Fig. 23-6), que rapidamente evolui para uma lesão maior com uma crosta de soro seco cor de mel. Os indivíduos colonizados por *S. aureus* ou *S. pyogenes* (geralmente por via nasal ou anal) são mais propensos a ser afetados. A cultura microbiológica com a avaliação da sensibilidade a vários antibióticos pode ser clinicamente útil. Uma forma bolhosa incomum de impetigo na infância pode mimetizar uma doença autoimune bolhosa.



Figura 23-6 Impetigo. O braço dessa criança está envolvido por uma infecção bacteriana superficial produzindo lesões eritematosas características, semelhantes a crostas com soro seco.
(Cortesia da Drª. Angela Wyatt, Bellaire, Texas.)

Infecções Fúngicas

Inúmeras são as infecções fúngicas, e elas variam de infecções superficiais como a *Tinea* ou a *Candida* spp. até infecções que ameaçam a vida, principalmente em pessoas imunocomprometidas (como o *Aspergillus* spp.). As infecções fúngicas podem ser superficiais (camada córnea, cabelo e unhas), profundas (dérmicas ou subcutâneas) ou sistêmicas. As infecções sistêmicas são decorrentes da disseminação hematogênica, frequentemente em paciente imunocomprometido.

MORFOLOGIA

As características histopatológicas variam dependendo do organismo, da resposta do hospedeiro e do grau de superinfecção. As infecções superficiais são frequentemente associadas com um infiltrado neutrofílico na epiderme. Algumas demonstram dermatite eczematosa leve associada com neutrófilos intraepidérmicos, enquanto outras infecções (p. ex., *Candida*) podem induzir uma hiperplasia psoriasiforme. As infecções fúngicas profundas produzem maior dano tecidual, e com frequência apresentam uma resposta granulornatosa, provavelmente induzida por uma resposta imune do hospedeiro mais intensa. O *Aspergillus* pode ser angioinvasivo. O ácido periódico de Schiff (PAS) e a impregnação pela prata (Gomori-Grocott) podem ser úteis na identificação do microrganismo fúngico.

Características Clínicas

As infecções superficiais geralmente produzem máculas eritematosas com escamas superficiais que podem ser pruriginosas, enquanto as infecções mais profundas, como aquelas observadas no *Aspergillus* spp. em pessoas imunocomprometidas, são eritematosas e frequentemente nodulares. Em alguns casos, há evidências de hemorragia local. As infecções superficiais por *Candida* com frequência induzem lesões que mimetizam a psoríase. Dessa forma, é essencial excluir as infecções fúngicas quando um novo diagnóstico de psoríase for considerado.

Verruga

As verrugas são lesões comuns em crianças e adolescentes, embora possam ser encontradas em qualquer faixa etária. São causadas pelo papilomavírus humano (HPV), e a transmissão geralmente envolve o contato direto com um indivíduo infectado ou pela autoinoculação. Em geral, as verrugas são autolimitadas, regredindo espontaneamente em um período de seis meses a dois anos.

PATOGENIA

Como mencionado anteriormente, as verrugas são causadas pelo HPV. Alguns membros da família do HPV estão associados a lesões potencialmente malignas e aos tumores malignos invasivos na região anogenital (Capítulos 5 e 17). Em contraste com os carcinomas associados ao HPV, a maioria das verrugas é causada por subtipos de HPV de baixo risco, perdendo o potencial de transformação maligna. Assim como os vírus de alto risco, os de baixo risco expressam as oncoproteínas virais E6 e E7, que levam a uma desregulação no crescimento epidérmico e aumentam a sobrevida celular. Não está esclarecido por que os vírus de baixo risco causam verrugas em vez de câncer, embora diferenças funcionais devido à variação estrutural das proteínas E6 e E7 que afetam as interações com as proteínas do hospedeiro, bem como diferenças na habilidade de diferentes cepas virais de evadir a resposta imunológica, tenham sido propostas. A resposta imune normalmente limita o crescimento desses tumores, e a imunodeficiência muitas vezes está associada com o aumento do número e tamanho das verrugas.

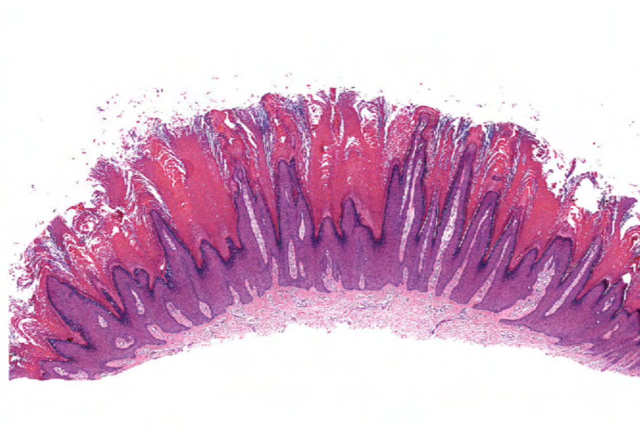
MORFOLOGIA

Diferentes tipos de verrugas são identificadas com base na sua aparência macroscópica e localização, e, com frequência, são causadas por subtipos distintos de HPV. A **verruga vulgar** (Fig. 23-7, A) é o tipo mais comum, e as lesões ocorrem em qualquer localização, mas é frequentemente observada nas mãos, especialmente nas superfícies dorsais e em áreas periungueais, onde aparece como pápulas ásperas, semelhantes a seixos de 0,1-1 cm de diâmetro, de cor cinza-esbranquiçada a acastanhada e com forma achatada a convexa. A **verruga plana** ou **achatada** é comum na face ou nas superfícies dorsais das mãos. Essas verrugas são máculas castanhas, planas e lisas. A **verruga plantar** e a **verruga palmar** ocorrem nas plantas dos pés e palmas das mãos, respectivamente. As lesões rugosas escamosas podem atingir 1-2 cm de diâmetro e, em seguida, coalescem para formar uma superfície que pode ser confundida com calos comuns. O **condiloma acuminado** (**verruga venérea**) ocorre no pênis, genitália feminina, uretra e áreas perianais (Capítulos 17 e 18). As características histopatológicas comuns nas verrugas incluem a **hiperplasia epidérmica**, que frequentemente exibe aparência ondulada, chamada de hiperplasia epidérmica papilomatosa ou verrucosa (Fig. 23-7, B, parte superior), e a vacuolização citoplasmática (**coilocitose**), envolvendo as camadas epidérmicas mais superficiais, produzindo halos pálidos em torno dos núcleos infectados. As células infectadas também podem demonstrar grânulos querato-hialinos evidentes, além de agregados de proteína intracitoplasmáticos, eosinofílicos e denteados como resultado da maturação comprometida (Fig. 23-7, B, parte inferior).

DOENÇAS BOLHOSAS (BOLHAS)

Embora as vesículas e bolhas ocorram como um fenômeno secundário em várias condições não relacionadas (p. ex., infecção pelo vírus do herpes, dermatite espongiótica), existe





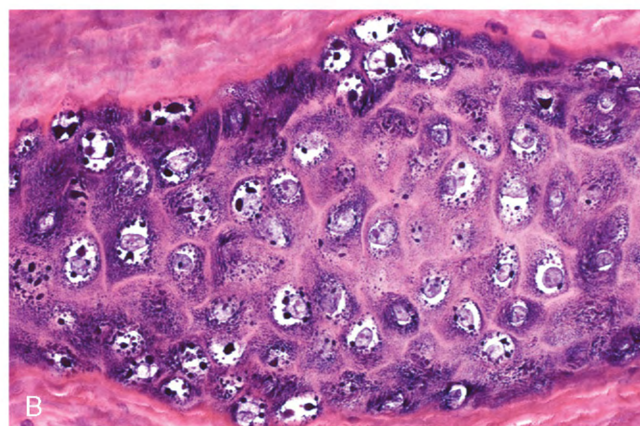


Figura 23-7 Verruga vulgar. **A,** Múltiplas pápulas de superfície rugosa semelhantes a seixos. **B,** Microscopicamente, verrugas comuns contendo zonas de proliferação epidérmica papilar que, com frequência, irradia simetricamente como pontos de uma coroa (*parte superior*). Palidez nuclear, grânulos querato-hialinos proeminentes e reações citopáticas relacionadas são observadas em maior aumento (*parte inferior*).

um grupo de desordens em que a formação de bolhas é o aspecto mais característico. As bolhas nessas doenças ocorrem em níveis específicos dentro das camadas da pele, uma distinção morfológica que é crítica para o diagnóstico (Fig. 23-8).

Pênfigo (Vulgar e Foliáceo)

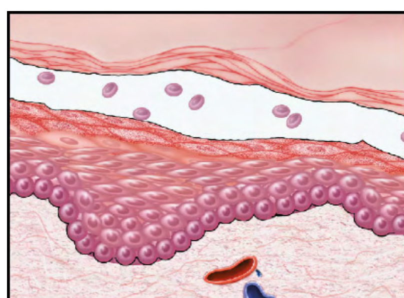
O pênfigo é uma rara doença autoimune bolhosa que resulta na perda das ligações normais intercelulares no interior da epiderme e do epitélio das mucosas escamosas. As três principais variantes são:

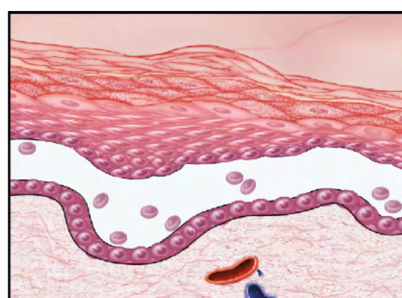
- Pênfigo vulgar (o tipo mais comum)
- Pênfigo foliáceo
- Pênfigo paraneoplásico

A última entidade está associada com malignidades internas e não é discutida neste capítulo.

PATOGENIA

Tanto o pênfigo vulgar quanto o pênfigo foliáceo são doenças autoimunes em que as lesões são causadas por reações de hipersensibilidade (tipo II) mediada por anticorpos (Capítulo 4).





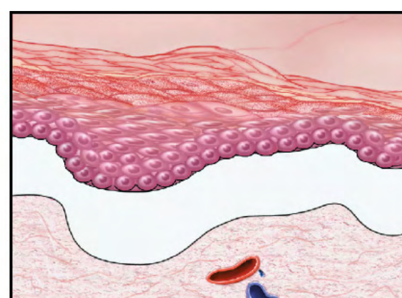


Figura 23-8 Níveis de formação das bolhas. **A,** Bolha subcórnea, como no pênfigo foliáceo. **B,** Bolha suprabasal, como no pênfigo vulgar. **C,** Bolha subepidérmica, como no penfigoide bolhoso e na dermatite herpetiforme. O nível de separação epidérmica é a base do diagnóstico diferencial para as doenças bolhosas.

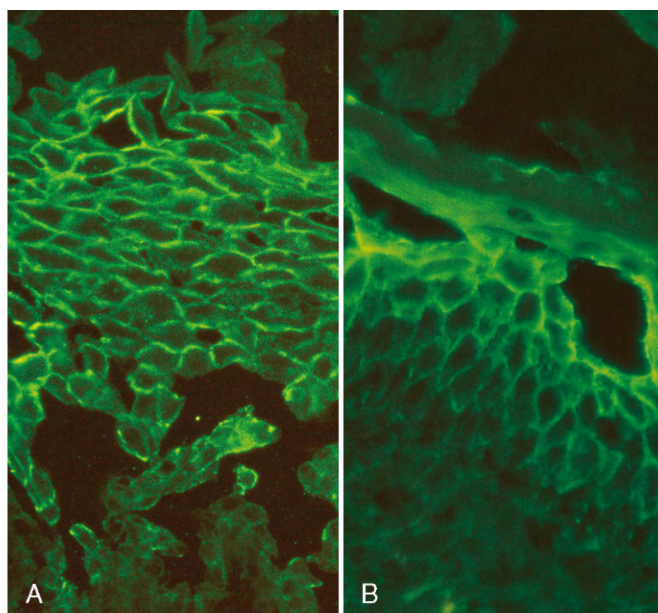


Figura 23-9 Imunofluorescência direta do pênfigo. **A,** Pênfigo vulgar. Deposição uniforme de depósitos de imunoglobulina e complemento (*verde*) ao longo das membranas plasmáticas dos queratinócitos em padrão característico de rede de pesca. **B,** Pênfigo foliáceo. Depósitos de imunoglobulinas estão confinados na camada superficial da epiderme.

Os anticorpos patogênicos são os autoanticorpos IgG que se ligam a proteínas intercelulares desmossomais (desmogleína tipos 1 e 3) da pele e das membranas mucosas. Os anticorpos interrompem a função de aderência intercelular dos desmossomas e também podem ativar as proteases intercelulares. A distribuição dessas proteínas dentro da epiderme determina a localização das lesões. Pelo estudo da imunofluorescência direta, os locais lesionais demonstram um padrão característico dos depósitos intercelulares de IgG semelhantes a uma rede de pesca (Fig. 23-9). Como em outras doenças autoimunes, o pênfigo exibe associação (*linkage*) com um particular alelo HLA.

MORFOLOGIA

O **pênfigo vulgar**, de longe o tipo mais comum, envolve as mucosas e a pele, especialmente no couro cabeludo, face, axilas, virilha, tronco e sobre os pontos de pressão. As lesões são vesículas ou bolhas flácidas e superficiais que se rompem facilmente, deixando erosões extensas e profundas, muitas vezes cobertas com uma crosta serosa (Fig. 23-10, A). O **pênfigo foliáceo**, uma doença rara e benigna, resulta em bolhas confinadas à pele, com infrequente envolvimento das membranas mucosas. As bolhas dessa doença são superficiais, de modo que apenas as zonas de eritema e crostas das bolhas rompidas são observadas (Fig. 23-11, A).

O denominador histopatológico comum de todas as formas de pênfigo é a **acantólise**, lise das junções intercelulares de adesão entre as células epiteliais escamosas vizinhas, resultando no arredondamento das células isoladas. No pênfigo vulgar, a acantólise envolve seletivamente a camada de células imediatamente acima da camada de células basais, originando uma **bolha acantolítica suprabasal** (Fig. 23-10, B). No pênfigo foliáceo, a acantólise envolve seletivamente a epiderme superficial ao nível da camada granulosa (Fig. 23-11, B). O infiltrado dérmico superficial constituído por linfócitos, macrófagos e eosinófilos acompanha todas as formas de pênfigo.

Características Clínicas

O pênfigo vulgar é uma doença rara que ocorre mais comumente em idosos e com maior frequência em mulheres em comparação aos homens. As lesões são dolorosas, particularmente quando se rompem; as infecções secundárias são comuns. A maioria dos casos está associada com o envolvimento orofaríngeo em algum momento de sua evolução. Grande parte dos pacientes necessita de terapia imunossupressora, em alguns casos para o resto da vida. O uso de medicamentos pode causar pênfigo e, quando isso ocorre, a maioria dos pacientes apresenta o pênfigo foliáceo em vez do vulgar. Existe também uma forma incomum de pênfigo foliáceo endêmico na América do Sul (*fogo selvagem*) que está supostamente associada à picada de uma mosca negra.

Penfigoide Bolhoso

O penfigoide bolhoso é outra distinta doença bolhosa adquirida que apresenta envolvimento autoimune.



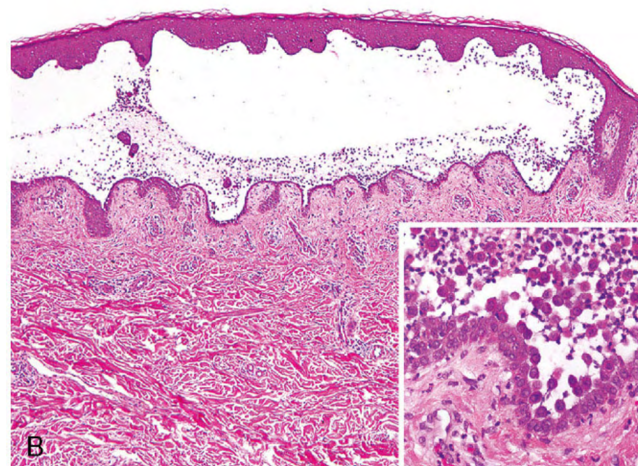


Figura 23-10 Pênfigo vulgar. **A,** Essa erosão na perna representa um grupo confluente de bolhas rompidas. **B,** Acantólise suprabasal que resulta em bolha intraepidérmica com abundantes queratinócitos arredondados e dissociados (acantolíticos; *detalhe*).

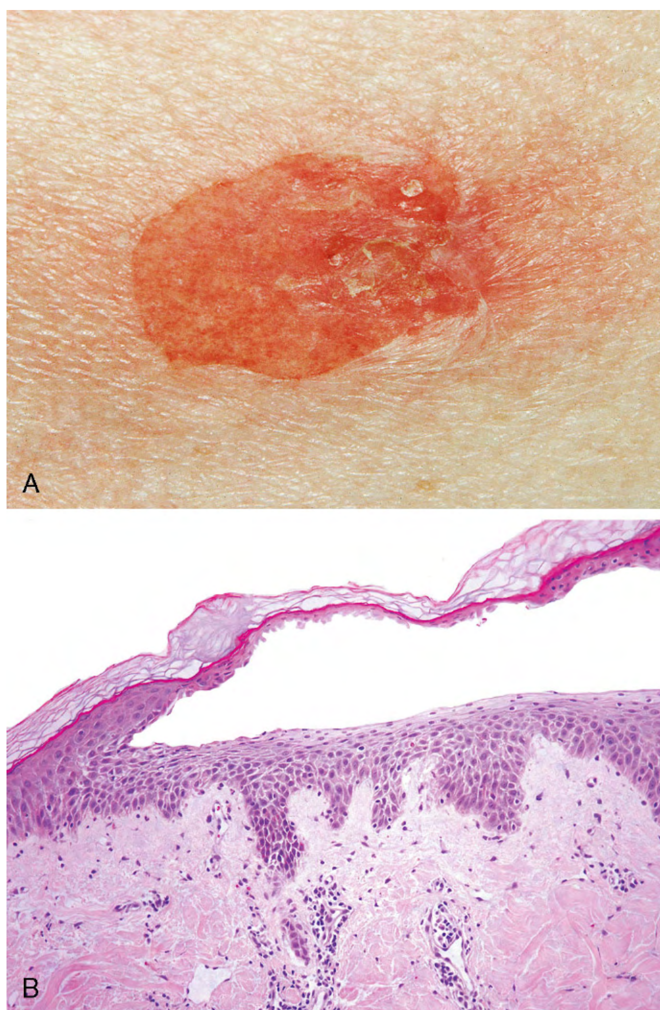


Figura 23-11 Pênfigo foliáceo. **A,** Aspecto macroscópico de uma bolha típica, que é muito menos erosiva do que as encontradas no pênfigo vulgar. **B,** Aspectos histopatológicos de uma bolha subcórnea característica.

PATOGENIA

As bolhas no penfigoide bolhoso são desencadeadas pela deposição linear de anticorpos IgG e do sistema complemento na membrana basal da epiderme (Fig. 23-12, A). A reatividade também ocorre nas placas de ligação da membrana basal (hemidesmossomos), onde a maioria dos antígenos do penfigoide bolhoso (colágeno tipo XVII) está localizado. Essa proteína está normalmente envolvida na adesão dermoepidérmica. Os autoanticorpos IgG contra os componentes hemidesmossomais e a fixação do complemento causam lesão tecidual também pelo recrutamento de neutrófilos e eosinófilos.

MORFOLOGIA

Macroscopicamente, as lesões do penfigoide bolhoso aparecem como bolhas tensas, preenchidas com líquido claro sobre a pele normal ou eritematosa (Fig. 23-12, B). O penfigoide bolhoso é caracterizado por **bolhas subepidérmicas não acantolíticas**. As lesões iniciais exibem infiltrado linfocitário perivascular, eosinófilos em número variável, neutrófilos ocasionais e edema dérmico superficial associado à vacuolização das células

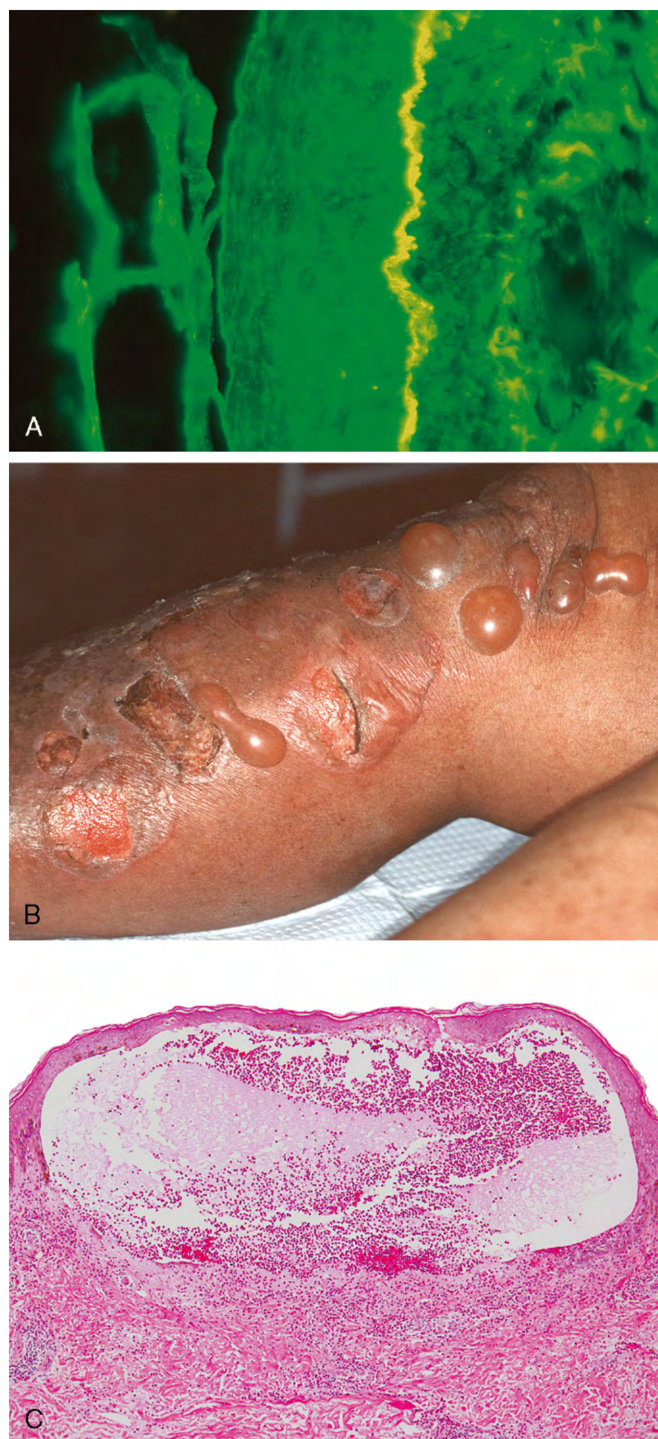


Figura 23-12 Penfigoide bolhoso. **A,** Deposição de anticorpos IgG detectados por imunofluorescência direta, como uma banda com delineamento linear na zona da camada basal (a epiderme está no lado esquerdo da banda fluorescente). **B,** Aspecto macroscópico de uma bolha tensa preenchida por fluido. **C,** Vesícula subepidérmica com infiltrado inflamatório rico em eosinófilos.

(C, Cortesia do Dr. Victor G. Pietro, Houston, Texas.)

da camada basal. Essa vacuolização eventualmente origina uma bolha preenchida por fluidos (Fig. 23-12, C). O teto da bolha consiste na espessura total da epiderme, com as junções intercelulares íntegras, que é uma distinção fundamental entre as bolhas observadas nos tipos de pênfigo.

Características Clínicas

As bolhas não se rompem tão facilmente quanto aquelas observadas no pênfigo e, caso não haja infecção secundária, curam sem formação de cicatrizes. A doença tende a seguir um curso de remissão e recidiva, e responde a agentes imunossupressores tópicos ou sistêmicos. O penfigoide gestacional (também conhecido como *herpes gestacional*, que é um equívoco) é um subtipo clínico distinto que se origina repentinamente durante o segundo ou terceiro trimestre de gestação, sendo também causado pela presença de anticorpos contra a BPAG. Essa condição normalmente regride após o nascimento do bebê, mas pode reaparecer em gestações subsequentes.

Dermatite Herpetiforme

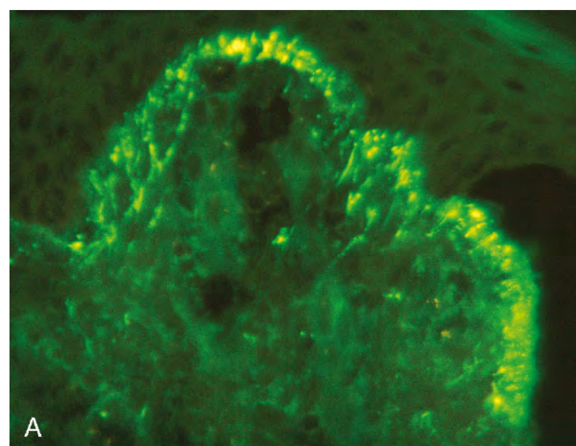
A dermatite herpetiforme é outro tipo de doença autoimune bolhosa *urticária e vesículas agrupadas extremamente pruriginosas*. A doença afeta predominantemente os homens, com frequência na terceira e quarta décadas de vida. Em até 80% dos casos, ocorre em associação à doença celíaca. Em contrapartida, apenas uma pequena minoria dos pacientes com a doença celíaca desenvolve dermatite herpetiforme. Assim como a doença celíaca, a dermatite herpetiforme responde a uma dieta livre de glúten.

PATOGENIA

A estreita associação entre a dermatite herpetiforme e a doença celíaca fornece um indício sobre sua patogenia. Os indivíduos com predisposição genética desenvolvem anticorpos IgA na presença de dieta rica em glúten (derivado da proteína gliadina do trigo). Os autoanticorpos IgA reagem de forma cruzada com o endomísio e com as transglutaminases teciduais, incluindo as transglutaminases epidérmicas expressas pelos queratinócitos. Pela imunofluorescência direta, a pele exibe **depósitos granulares de IgA** descontínuos localizados seletivamente nas pontas das papilas dérmicas (Fig. 23-13, A). A inflamação e a lesão resultante produzem uma bolha subepidérmica.

MORFOLOGIA

As lesões da dermatite herpetiforme são agrupamentos simétricos, bilaterais, e envolvem preferencialmente as superfícies extensoras, os cotovelos, os joelhos, a parte superior das costas e as nádegas (Fig. 23-13, B). Inicialmente, os neutrófilos se acumulam seletivamente nas **pontas das papilas dérmicas**,





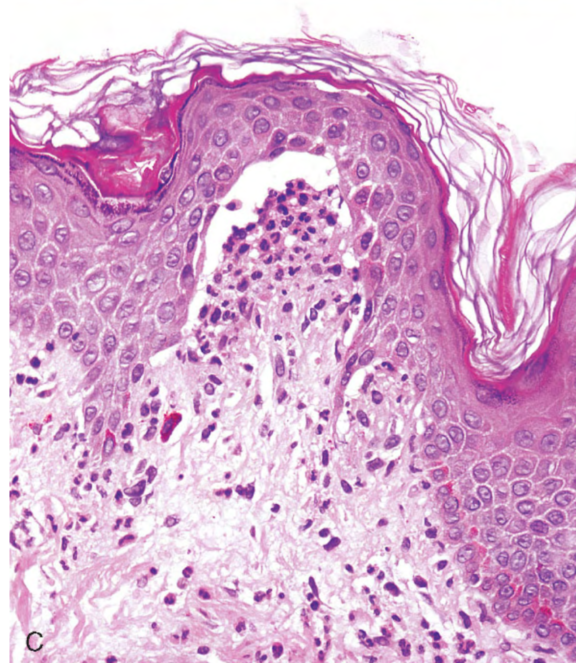


Figura 23-13 Dermatite herpetiforme. **A,** Deposição seletiva de autoanticorpos IgA na ponta das papilas dérmicas é um aspecto característico. **B,** As lesões consistem em bolhas eritematosas intactas e erodidas (geralmente arranhadas), frequentemente agrupadas (observadas aqui nos cotovelos e braços). **C,** As bolhas estão associadas à lesão da camada de células basais, inicialmente causada por acúmulo de neutrófilos (microabscessos) na ponta das papilas dérmicas.

(A, Cortesia do Dr. Victor G. Pietro, Houston, Texas.)

formando pequenos microabscessos (Fig. 23-13, C). As células basais presentes sobre esses abscessos exibem vacualização e separação dermoepidérmica focal que, em última instância, coalescem para formar uma verdadeira **bolha subepidérmica**.

RESUMO

Doenças Bolhosas

- As doenças bolhosas são classificadas pelo nível de separação da epiderme.
- Essas doenças são frequentemente originadas pela presença de autoanticorpos específicos contra proteínas da membrana basal ou epiteliais que levam uma separação dos queratinócitos (acantólise).
- O pênfigo está associado a autoanticorpos IgG contra várias desmogleínas intercelulares, resultando na formação de bolhas que são subcórneas (pênfigo foliáceo) ou suprabasais (pênfigo vulgar).
- O penfigoide bolhoso está associado com autoanticorpos IgG contra as proteínas da membrana basal e produz uma bolha subepidérmica.
- A dermatite herpetiforme está associada com autoanticorpos IgA contra as fibrilas que ligam a membrana basal da epiderme à derme, sendo também caracterizada por bolhas subepidérmicas.

TUMORES BENIGNOS E POTENCIALMENTE MALIGNOS

Lesões Epiteliais Potencialmente Malignas e Benignas

As neoplasias epiteliais benignas são comuns e, provavelmente, surgem a partir de células-tronco residentes na epiderme e no folículo piloso. Esses tumores apresentam crescimento limitado e geralmente não sofrem transformação maligna.

Queratose Seborreica

Esses tumores pigmentados epidérmicos comuns ocorrem com mais frequência em indivíduos de meia-idade ou mais velhos. Originam-se espontaneamente e são particularmente numerosos no tronco, embora as extremidades, a cabeça e o pescoço também possam estar envolvidos.

Significativa fração desses tumores apresenta mutações no *receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos* (*FGF*), que possui atividade de tirosina quinase, estimulando as vias Ras e PI3K/AKT. Em geral, apresentam pouca importância clínica, exceto por questões estéticas. No entanto, em raros pacientes, centenas de lesões podem aparecer subitamente como uma característica da *síndrome paraneoplásica* (sinal de Lesser-Trélat). Os pacientes com esse quadro clínico podem apresentar neoplasias malignas internas, principalmente carcinomas do trato gastrointestinal, que produzem fatores de crescimento que estimulam a proliferação epidérmica.

MORFOLOGIA

As queratoses seborreicas são **placas redondas, semelhantes a moedas, exofíticas**, que variam de centímetros a milímetros de diâmetro e apresentam aspecto de estar penduradas (Fig. 23-14, detalhe). Apresentam coloração que varia do acastanhado ao marrom-escuro, com superfície de aspecto aveludado a granular. Ocasionalmente, sua cor escura sugere o diagnóstico clínico de melanoma, levando assim à remoção cirúrgica da lesão.

Microscopicamente, as queratoses seborreicas são compostas por monótonas lâminas de pequenas células que se assemelham às células basais da epiderme normal (Fig. 23-14). A pigmentação variável de melanina está presente nessas células basaloides, explicando a coloração marrom observada na macroscopia. A hiperqueratose ocorre na superfície, e os pequenos cistos preenchidos de queratina (cistos córneos) e as invaginações de queratina na massa principal do tumor (pseudocistos córneos) são aspectos característicos.

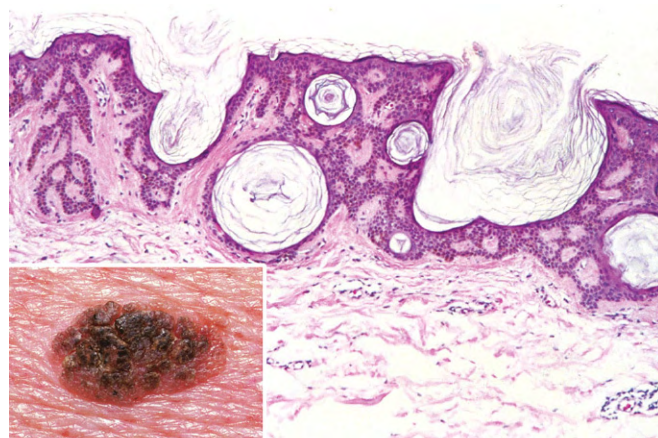


Figura 23-14 Queratose seborreica. Essa lesão áspera marrom quase parece ter sido "presa" na pele (*detalhe*). O exame microscópico demonstra proliferação ordenada e uniforme dos queratinócitos basais que tendem a formar microcistos de queratina (cistos córneos).

Queratose Actínica

As malignidades evidentes da epiderme (carcinomas de células escamosas) podem ser precedidas por uma série de alterações displásicas progressivas. Em geral, essas lesões são originadas pela exposição solar crônica e associadas com hiperqueratose e, por isso, são chamadas de queratoses actínicas (relacionadas ao Sol). Se todas as queratoses actínicas evoluem para o carcinoma com o tempo, é conjetural; muitas lesões regridem ou permanecem estáveis. No entanto, muitas lesões se tornam malignas, indicando a necessidade de erradicação local. Elevada parcela dessas lesões está associada com mutações no gene *TP53* causadas por danos ao DNA induzidos pela luz UV.

MORFOLOGIA

As queratoses actínicas são usualmente menores que 1 cm de diâmetro; apresentam coloração vermelha ou marrom-acastanhada e são ásperas ao toque, semelhantes a uma lixa (Fig. 23-15, A). Microscopicamente, as regiões inferiores da epiderme exibem **atipias celulares**, frequentemente associadas com hiperplasia das células basais (Fig. 23-15, B) ou com atrofia e redução difusa da superfície epidérmica. A derme contém fibras elásticas espessas, azul-acinzentadas (elastose solar), resultado dos danos solares crônicos. A camada córnea é espessa, com núcleos retidos (paraqueratose). Em algumas lesões, atipias

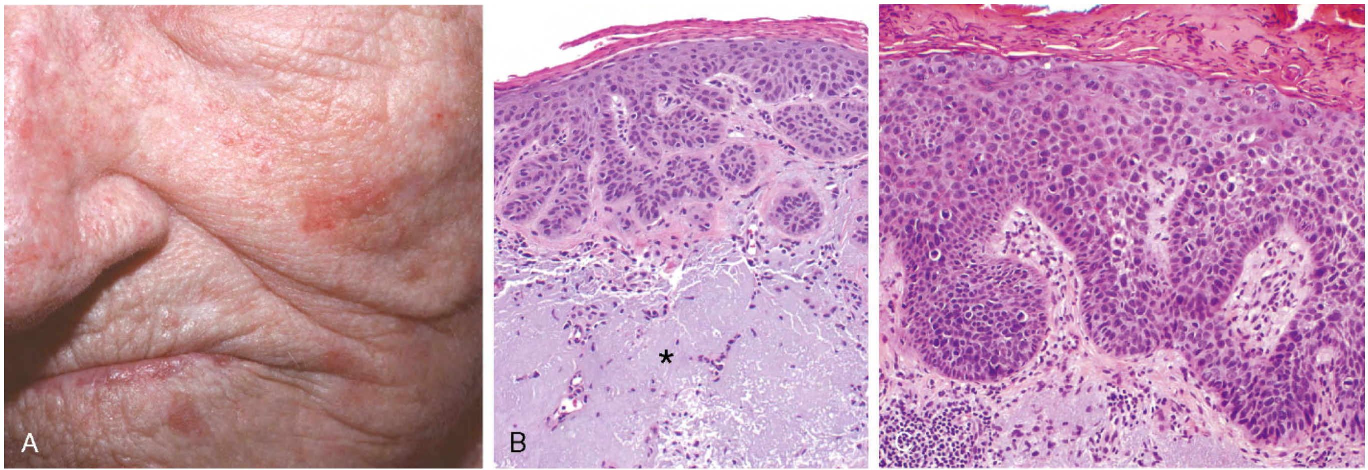


Figura 23-15 Queratose actínica. **A,** A maioria das lesões é vermelha e áspera (semelhante a lixa), devido a escamas excessivas, como é observado nas lesões da face, nariz e queixo dessa paciente do sexo feminino. **B,** Atipias das células da camada basal (displasia) com brotamentos epiteliais, que estão associados ao hiperqueratose proeminente, paraqueratose e elastose solar dérmica (*asterisco*). **C,** As lesões mais avançadas mostram atipias em toda a sua espessura, qualificando-se como carcinoma escamoso *in situ*.

em toda a espessura epidérmica são observadas, sendo consideradas formas de carcinomas de células escamosas *in situ* (Fig. 23-15, C).

Características Clínicas

As queratoses actínicas são muito comuns em pessoas de pele clara, e sua incidência aumenta com a idade e exposição ao sol. Como esperado, existe predileção por áreas expostas ao sol (rosto, braços e dorso das mãos). As lesões podem ser tratadas com crioterapia local (congelação superficial) ou com agentes tópicos.

RESUMO

Lesões Epiteliais Benignas e Pré-malignas

- *Queratose seborreica*: Placas redondas e planas compostas por proliferações monótonas de células epidérmicas basais, que em alguns casos contêm melanina. A hiperqueratose e os cistos preenchidos por queratina são algumas características.
- *Queratose actínica*: Presente na pele exposta ao sol, essas lesões apresentam atipias celulares em regiões inferiores da epiderme e infrequentemente evoluem para o carcinoma *in situ*.

Tumores Epidérmicos Malignos

Carcinoma de Células Escamosas

O carcinoma de células escamosas *é um tumor comum que surge em locais expostos ao sol e em indivíduos com idade mais avançada*. Esses tumores apresentam maior incidência em homens do que em mulheres. Além do sol, outros fatores predisponentes incluem carcinógenos industriais (alcatrão e óleos), úlceras crônicas, cicatrizes de queimaduras antigas, ingestão de arsênico e radiação ionizante. Assim como acontece com os carcinomas de células escamosas em outras localizações, aqueles que acometem a pele podem ser precedidos por lesões *in situ*.

PATOGENIA

A causa exógena mais comum do carcinoma de células escamosas de pele é a exposição à luz UV, que causa danos ao DNA (Capítulo 5). As mutações em *TP53* causadas por danos ao DNA induzidos pela luz UV são comuns, como as mutações ativadoras do HRAS e inativadoras (perda de função) nos receptores Notch, que transmitem sinais que regulam a diferenciação ordenada do epitélio escamoso normal. Em adição a essas mutações induzidas, a luz UV (UVB em particular) pode ter um efeito imunossupressor transitório na pele por prejudicar a apresentação de antígeno pelas células de Langerhans. Esse efeito pode contribuir para a tumorigênese pelo enfraquecimento da imunovigilância. Os pacientes que estão imunocomprometidos como resultado da quimioterapia, de transplante de órgão ou que possuem **xeroderma pigmentoso** apresentam risco aumentado. Os tumores em indivíduos imunocomprometidos, particularmente os receptores de transplante de órgãos, estão suscetíveis a infecção pelo HPV. As mutações em *TP53* causadas por danos ao DNA induzidos pela luz UV são comuns, assim como as mutações ativadoras em HRAS. Assim como acontece com os carcinomas de células escamosas em outras localizações, aqueles que acometem a pele podem ser precedidos por lesões *in situ*.

MORFOLOGIA

Os carcinomas de células escamosas *in situ* aparecem como placas eritematosas, escamosas e bem definidas; muitos são precedidos pelas queratoses actínicas. Na fase avançada, as lesões invasivas são nodulares, exibem escamas variáveis e podem ulcerar (Fig. 23-16, A). Microscopicamente, o carcinoma de células escamosas *in situ* é caracterizado por atipia celular intensa em **todas as camadas** da epiderme, com aglomeração e desorganização nuclear. Os tumores invasivos, definidos pela invasão da membrana basal (Fig. 23-16, B), exibem graus variáveis de diferenciação, variando de tumores com células arranjadas em lóbulos ordenados que exibem queratinização extensa a neoplasias que apresentam células altamente anaplásicas com focos de necrose e queratinização celular individual abortiva (disqueratose).

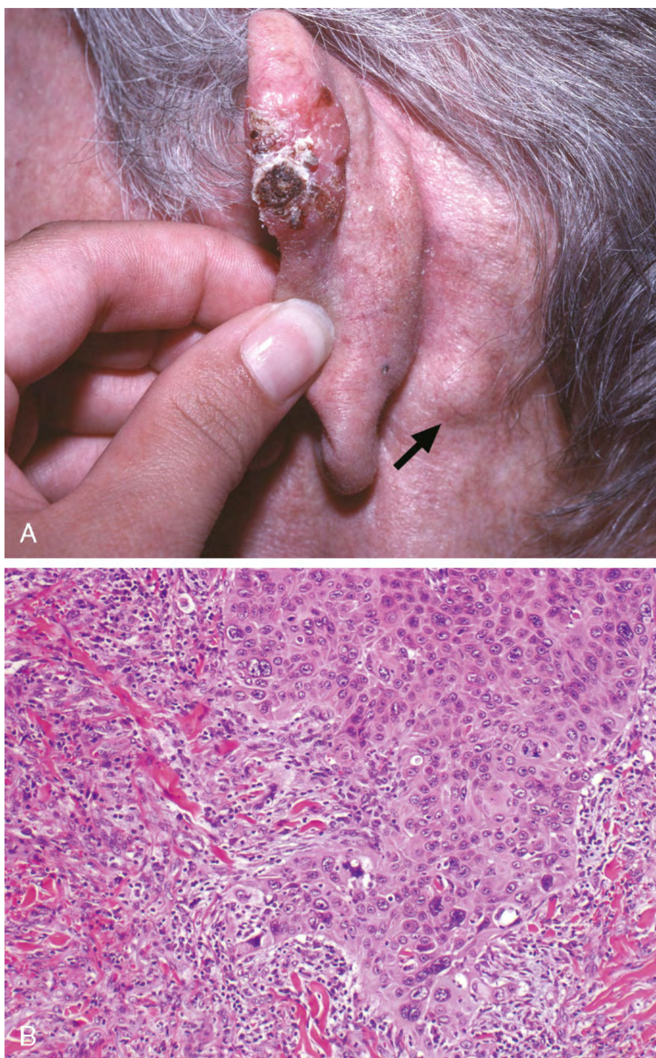


Figura 23-16 Carcinoma de células escamosas invasivo. **A,** Lesão nodular hiperqueratótica localizada na orelha e associada com metástase de um proeminente linfonodo pós-auricular (*seta*). **B,** O tumor invade a derme infiltrando o colágeno, como projeções irregulares de células escamosas atípicas, que nesse caso exibe acantólise.

Características Clínicas

Os carcinomas de células escamosas invasivos de pele muitas vezes são descobertos quando pequenos e podem ser excisados. Menos de 5% desses tumores apresentam metástases para os linfonodos regionais ao diagnóstico. A probabilidade de metástases está relacionada com a espessura da lesão e o grau de invasão subcutâneo. Os tumores originados a partir das queratoses actínicas podem ser localmente agressivos, mas geralmente sofrem metástases somente após longos períodos de tempo, enquanto aqueles provenientes de cicatrizes de queimaduras, úlceras e áreas de pele não expostas ao sol se comportam de forma menos previsível. Os carcinomas de células escamosas em mucosas (bucal, pulmonar, esofágica etc.) geralmente são muito mais agressivos.

Carcinoma de Células Basais

O carcinoma de células basais é um *câncer comum, de crescimento lento e que raramente sofre metástases*. Apresenta tendência para ocorrer em locais suscetíveis a exposição solar crônica e em indivíduos com pouca pigmentação.

PATOGENIA

O carcinoma de células basais está associado com a desregulação da via de sinalização de Hedgehog. Defeitos herdados no gene *PTCH*, um supressor tumoral que regula a sinalização da via de Hedgehog, causa o carcinoma de células basais familial na síndrome de Gorlin. A via de Hedgehog é um importante regulador do desenvolvimento embrionário, e anomalias de desenvolvimento sutis são também frequentemente observadas nas pessoas afetadas. Alguns componentes da via de Hedgehog estão mutados na grande maioria dos carcinomas de células basais esporádicos. As mutações em *TP53* também são comuns, tanto nos tumores hereditários quanto nos esporádicos.

MORFOLOGIA

Macroscopicamente, os carcinomas de células basais se manifestam como **pápulas peroladas, que muitas vezes contêm vasos sanguíneos subepidérmicos dilatados e proeminentes** (telangiectasias; Fig. 23-17, A). Alguns tumores contêm melanina e, por isso, podem ser semelhantes aos nevos melanocíticos ou melanoma. Microscopicamente, as células tumorais se assemelham às células normais da camada basal da epiderme, da qual foram derivadas. Originam-se da epiderme ou do epitélio folicular e não ocorrem nas superfícies das mucosas. Dois padrões comuns são observados: **crescimentos multifocais** derivados da epiderme (padrão superficial) ou **lesões nodulares** que crescem em direção à porção inferior da derme como cordões ou ilhas de células com basofilia variável e núcleos hipercromáticos incorporados a uma matriz estromal fibrosa ou mucinosa (Fig. 23-17, B). As células na periferia do tumor se alinham na camada mais externa (padrão denominado "em paliçada"), que muitas vezes se separa do estroma, criando uma fenda característica (Fig. 23-17, C).

Características Clínicas

Estima-se que um milhão de carcinomas de células basais sejam tratados nos Estados Unidos a cada ano. Com certeza, o fator de risco mais importante é a exposição solar. O carcinoma de células basais é mais comum em regiões quentes do sul dos Estados Unidos, e sua incidência é cerca de 40 vezes maior em locais com clima ensolarado perto do equador (como a Austrália), quando comparado a regiões do norte da Europa. Os tumores específicos são tratados por excisão local, mas aproximadamente 40% dos pacientes desenvolverão outro carcinoma de células basais em um período de cinco anos. As lesões avançadas podem ulcerar; extensa invasão local dos ossos ou seios faciais pode ocorrer após muitos anos de negligência.

RESUMO

Tumores Epidérmicos Malignos

- A incidência dos carcinomas de células basais e dos carcinomas de células escamosas está fortemente correlacionada com o aumento da exposição solar ao longo da vida.
- O carcinoma de células escamosas de pele pode progredir a partir de queratoses actínicas, mas também pode se originar da exposição química, em locais de queimaduras térmicas ou em associação com a infecção pelo HPV nos casos de imunossupressão.

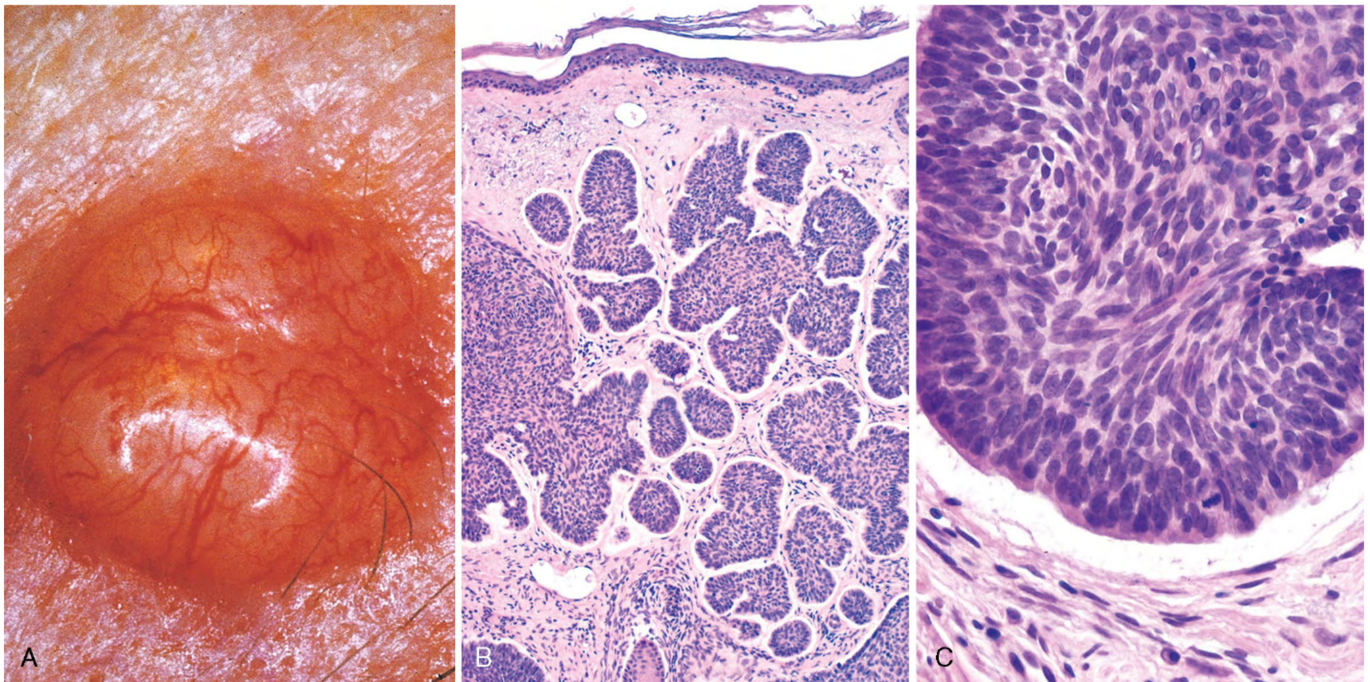


Figura 23-17 Carcinoma de células basais. **A,** Pápula perolada com superfície lisa associada com vasos telangiectásicos. **B,** O tumor é composto por ninhos de células basaloides infiltrando o estroma fibrótico. **C,** As células tumorais apresentam citoplasma escasso e pequenos núcleos hipercromáticos dispostos em paliçada na parte externa do ninho. A fenda entre as células tumorais e o estroma é um artefato de corte altamente característico.

- O carcinoma de células escamosas de pele apresenta potencial metastático, mas é muito menos agressivo do que o carcinoma de células escamosas localizado nas mucosas.
- O carcinoma de células basais é a neoplasia maligna mais comum em todo o mundo. Esses tumores são localmente agressivos e estão associados a mutações na via de Hedgehog. A ocorrência de metástases é muito rara.

Proliferações Melanocíticas

Nevos Melanocíticos

Rigorosamente falando, o termo *nevo* denota qualquer lesão congênita de pele. No entanto, o *nevo melanocítico* refere-se a qualquer neoplasia benigna de melanócitos congênita ou adquirida.

PATOGENIA

Os nevos melanocíticos são neoplasias benignas derivadas dos melanócitos, células produtoras de pigmento altamente dendríticas, que normalmente estão intercaladas entre os queratinócitos basais. O crescimento progressivo e a migração de células névicas para a junção dermoepidérmica na derme subjacente são acompanhados por alterações que são tomadas como evidência de **senescência** celular (Fig. 23-18). As células névicas superficiais são maiores, apresentam tendência a produzir melanina e crescem em ninhos; em contrapartida, as células névicas profundas são menores, produzem pouco ou nenhum pigmento e crescem em cordões ou através de células individuais. As células névicas mais profundas apresentam contorno fusiforme e crescem em fascículos. Essas alterações morfológicas sequenciais são de importância diagnóstica, uma vez que estão ausentes nos melanomas. A maioria dos nevos benignos apresenta uma mutação ativadora em *BRAF*, que codifica uma serina/treonina quinase mediada por RAS em uma via extracelular regulada pela quinase (ERK) ou, menos comumente, em *NRAS*. Evidências experimentais sugerem que a sinalização descontrolada de BRAF/RAS induz inicialmente a proliferação melanocítica seguida por senescência. Como esses efeitos opostos são coordenados ainda não está esclarecido, mas acredita-se que o "freio" previsto na proliferação pela indução da senescência explica a razão de que poucos nevos se transformam em melanomas malignos.

MORFOLOGIA

Os nevos melanocíticos comuns são pápulas pequenas (≤5 mm de largura) com bordas arredondadas bem definidas, coloração marrom-acastanhada e uniformemente pigmentados (Fig. 23-19, A). As lesões iniciais são compostas por células esféricas que crescem em "ninhos" ao longo da junção dermoepidérmica. Os núcleos das células dos nevos possuem contornos uniformes e arredondados, contêm nucléolos inconspícuos e apresentam pouca ou nenhuma atividade mitótica. Essas lesões em estágios iniciais são denominadas **nevos juncionais**. Eventualmente, a maioria dos nevos juncionais cresce na derme subjacente como ninhos ou cordões celulares (**nevos compostos**). Nas lesões mais antigas, os ninhos epidérmicos podem ser perdidos completamente para formar os **nevos intradérmicos** (Fig. 23-19, B).

Características Clínicas

Existem numerosos tipos de nevos melanocíticos e com aspectos clínicos variados. Apesar de essas lesões geralmente apresentarem preocupação apenas estética, elas podem se tornar irritativas ou mimetizar o melanoma, necessitando de remoção

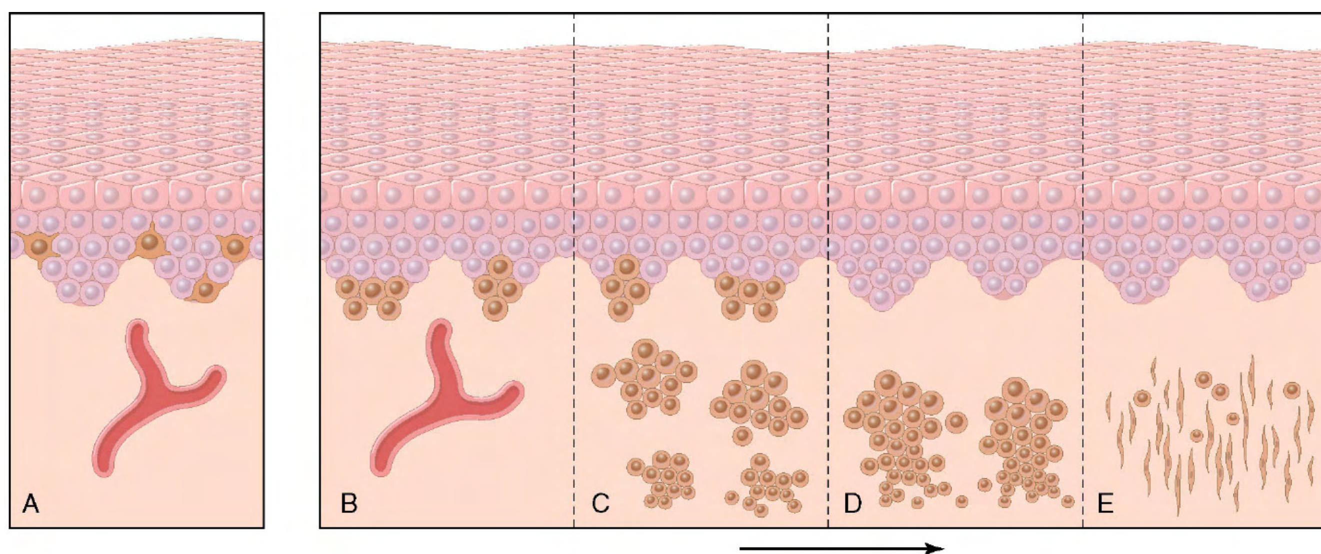


Figura 23-18 Possíveis etapas no desenvolvimento do nevo melanocítico. **A,** A pele normal exibe apenas melanócitos difusos. **B,** Nevo juncional. **C,** Nevo composto. **D,** Nevo intradérmico. **E,** Nevo intradérmico com extensa senescência celular.

cirúrgica. Com frequência, os nevos intradérmicos e os nevos compostos são mais elevados do que os nevos juncionais.

Nevos Displásicos

Os nevos displásicos podem ser *esporádicos* ou *familiais*. Os últimos são importantes clinicamente, pois são considerados precursores (em potencial) do melanoma. Assim como ocorre com os nevos melanocíticos convencionais, mutações ativadoras em *BRAF* ou *NRAS* são comumente encontradas nos nevos displásicos, e acredita-se que apresentam um papel patogênico.

MORFOLOGIA

Os nevos displásicos são maiores do que a maioria dos nevos adquiridos (frequentemente, >5 mm de diâmetro) e **podem ser em número de centenas** (Fig. 23-20, A). Apresentam-se como máculas ou placas levemente elevadas, com superfície "pedregosa", pigmentação variável (variegação) e bordas irregulares (Fig. 23-20, A, detalhe).

Microscopicamente, os nevos displásicos geralmente são compostos e exibem atipias arquiteturais e citológicas de crescimento anormal. Os ninhos de células névicas dentro da epiderme podem estar aumentados e se fundir ou coalescer com os ninhos adjacentes (em pontes). Como parte desse processo, as células névicas individuais começam a substituir a camada de células basais normais ao longo da junção dermoepidérmica, produzindo assim a hiperplasia lentiginosa (Fig. 23-20, B). As atipias citológicas consistem em contornos irregulares dos núcleos, frequentemente angulados e hipercromáticos (Fig. 23-20, B e C). Alterações em associação também ocorrem na derme superficial e consistem em infiltrado linfocitário escasso, liberação da melanina que é fagocitada por macrófagos da derme (incontinência pigmentar) e fibrose linear ao redor dos ninhos de melanócitos epidérmicos. Essas alterações dérmicas são elementos da resposta do hospedeiro a essas lesões.

Características Clínicas

Ao contrário dos nevos comuns, os nevos displásicos ocorrem tanto nas superfícies corporais protegidas como nas expostas ao sol. A síndrome do nevo displásico familial está fortemente associada com o melanoma; o risco do desenvolvimento de melanoma

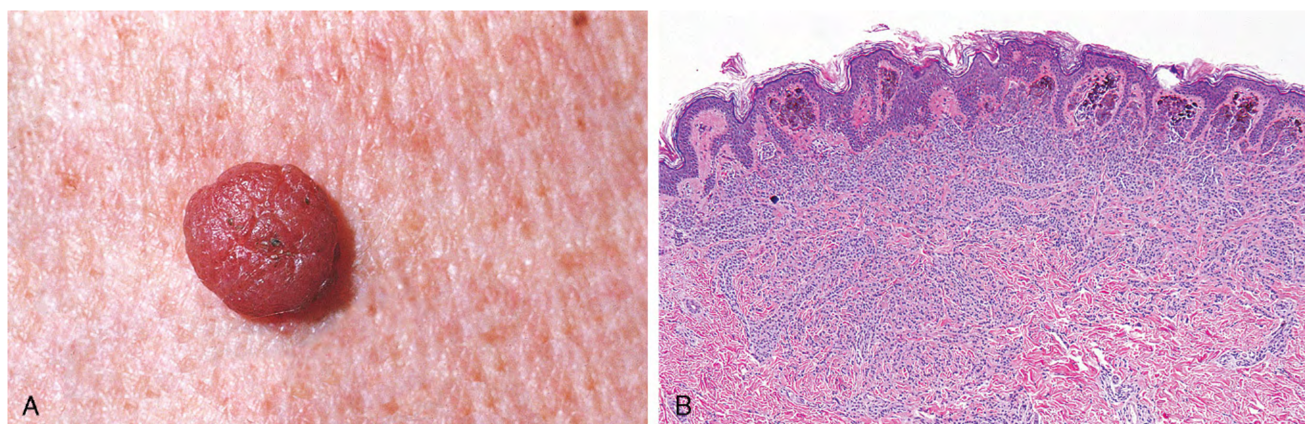


Figura 23-19 Nevo melanocítico. **A,** Nevos melanocíticos são relativamente pequenos, simétricos e uniformemente pigmentados. **B,** Esse nevo exibe melanócitos arredondados que perderam sua pigmentação e tornam-se menores e mais separados à medida que se estendem para a derme. Todos os sinais de senescência celular falam da natureza benigna da proliferação.

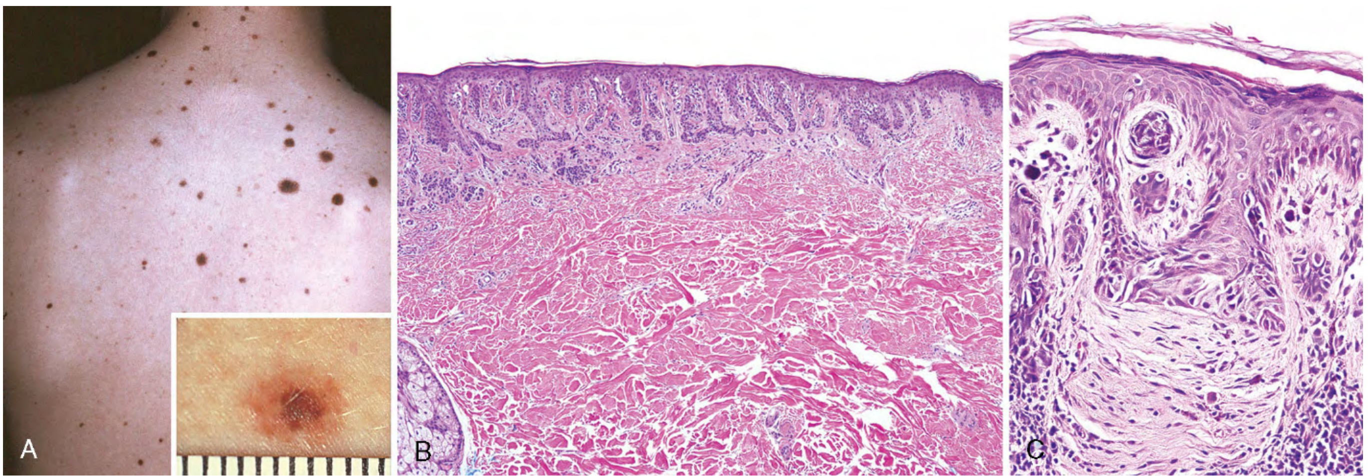


Figura 23-20 Nevos displásicos. **A,** Numerosos nevos irregulares nas costas de um paciente com a síndrome do nevo displásico. As lesões geralmente são maiores do que 5 mm de diâmetro e apresentam bordas irregulares e pigmentação variável (*detalhe*). **B,** Nevo displásico composto apresenta componente dérmico central com um "ombro" assimétrico exclusivo de melanócitos juncionais (hiperplasia lentiginosa). O primeiro corresponde à zona central elevada e mais pigmentada (veja **A,** *detalhe*) e o último com a borda periférica mais achatada e menos pigmentada. **C,** Outras características importantes são atipias (núcleos irregulares e de coloração escura) e feixes paralelos de fibrose característicos, como parte da resposta do hospedeiro a essas lesões.

nos indivíduos afetados é de quase 100%. Em casos esporádicos, apenas os indivíduos com 10 ou mais nevos displásicos parecem apresentar risco aumentado no desenvolvimento do melanoma. A transformação de nevo displásico em melanoma tem sido documentada, tanto clínica quanto histologicamente. No entanto, esses casos são exceções, pois a maioria dos melanomas surge de novo e não de nevos preexistentes. Assim, a probabilidade de qualquer nevo em particular (displásico ou não) na transformação em melanoma é extremamente baixa, e essas lesões são mais bem observadas como marcadores de risco do melanoma.

Melanoma

O melanoma é menos comum, mas muito mais fatal quando comparado ao carcinoma de células basais ou ao carcinoma de células escamosas. Atualmente, como resultado do aumento da conscientização pública sobre os primeiros sinais do melanoma cutâneo, a maioria dos melanomas é curada cirurgicamente. No entanto, a incidência dessas lesões tem aumentado drasticamente ao longo das últimas décadas, pelo menos em parte como resultado do aumento da exposição solar e/ou pelo aumento das taxas de detecção resultante de fiscalização rigorosa.

PATOGENIA

Assim como acontece com outras neoplasias malignas cutâneas, a luz solar desempenha um papel importante no desenvolvimento do melanoma. A incidência é maior nas peles expostas ao sol e em locais geográficos como a Austrália, onde a exposição ao sol é elevada, e grande parte da população possui pele clara. A exposição solar intermitente e intensa em idade precoce é particularmente nociva. Recentes estudos de sequenciamento têm confirmado que o genoma tumoral contém milhares de mutações adquiridas, a maioria consistente com danos ao DNA induzidos pela radiação UV. No entanto, a luz solar não é o único fator predisponente; a predisposição hereditária também desempenha importante papel, como já discutido na síndrome do nevo displásico familial.

Assim como acontece com outras neoplasias malignas, acredita-se que o melanoma pode surgir a partir de lesões precursoras (Fig. 23-21). **As etapas principais do desenvolvimento tumoral são marcadas pelo crescimento radial e vertical.** O **crescimento radial** descreve a tendência inicial do melanoma de crescer horizontalmente dentro da epiderme (*in situ*), muitas vezes por período prolongado (Fig. 23-21, D). Durante esse estágio, as células do melanoma não apresentam capacidade de metastatizar e não induzem angiogênese. Com o tempo, ocorre a **fase vertical de crescimento**, em que o tumor cresce para as camadas mais profundas da derme como massa expansiva com perda da maturação celular (Fig. 23-21, E). Esse evento é frequentemente marcado pelo desenvolvimento de um nódulo em lesão previamente plana (Fig. 23-22, A) e correlaciona-se com o surgimento de um clone de células com potencial metastático.

A maioria dos melanomas ocorre esporadicamente, mas alguns são hereditários (com taxas relatadas variando aproximadamente de 5-10%). A análise genética molecular de casos familiais e esporádicos tem fornecido importantes contribuições para a patogenia do melanoma. Assim como acontece com outros tumores, a transformação maligna dos melanócitos é um processo de inúmeras etapas que envolvem mutações ativadoras de proto-oncogenes e mutações inativadoras em genes supressores de tumor. As mutações germinativas no gene *CDKN2A* (localizado no cromossomo 9p21) são encontradas em 40% dos indivíduos que sofrem de melanomas raros familiais. Esse gene de supressão tumoral codifica a proteína p16, um inibidor da quinase dependente de ciclina que regula a transição de G_1-S do ciclo celular em forma de proteína retinoblastoma dependente (Capítulo 5). O gene *CDNK2A* também é silenciado por metilação em alguns tumores esporádicos. As mutações ativadoras somáticas nos proto-oncogenes *BRAF* ou *NRAS* são observadas em elevada proporção de melanomas. Essas mutações, que promovem a proliferação celular e a sobrevivência através da ativação do sinal extracelular regulado via proteína quinase (ERK), geralmente são mutuamente exclusivas, uma vez que as funções *BRAF* "downstream" a do RAS. Também é frequentemente observada a perda da função do gene de supressão de tumor *PTEN*, um importante regulador negativo da via PI3K-AKT, que promove o crescimento

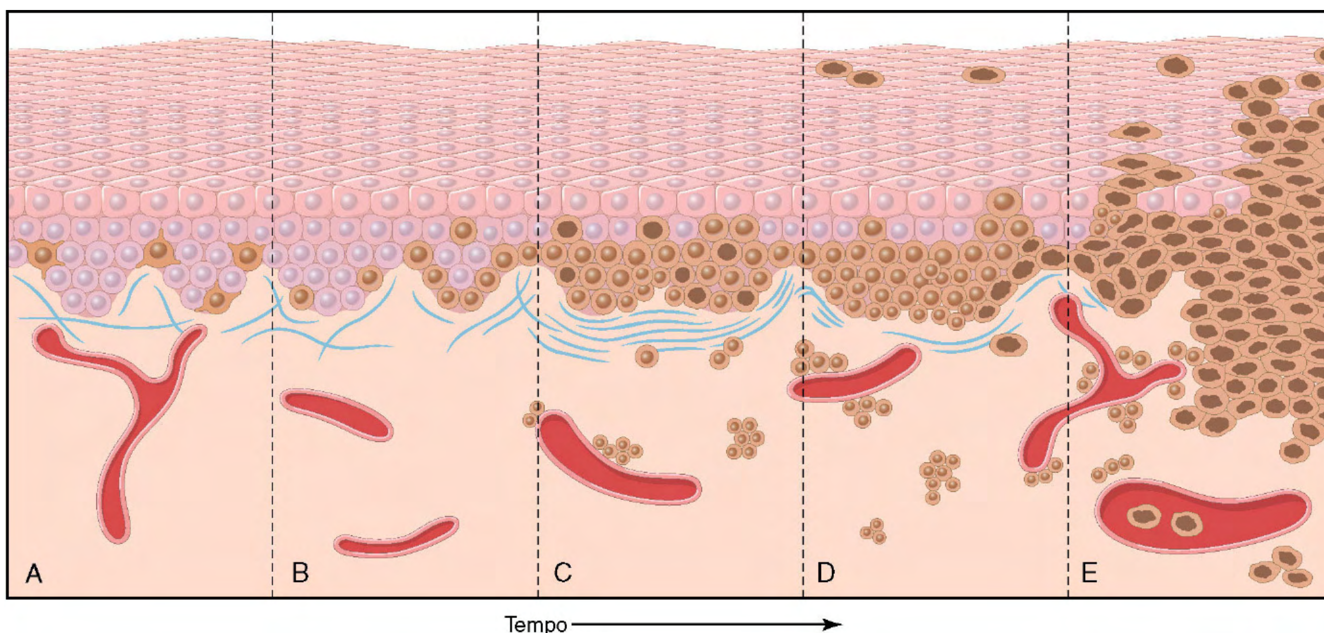


Figura 23-21 Possíveis etapas no desenvolvimento do melanoma. **A,** Pele normal exibe apenas os melanócitos dispersos. **B,** Hiperplasia melanocítica lentiginosa. **C,** Nevo composto lentiginoso com arquitetura anormal e características citopatológicas (nevo displásico). **D,** Melanoma em estágio inicial ou em fase inicial de crescimento radial (células grandes e escuras na epiderme) proveniente de um nevo. **E,** Melanoma em fase de crescimento vertical com o potencial metastático. Observe que nenhum nevo melanocítico precursor é identificado na maioria dos casos de melanoma. Acredita-se que surjam de novo,talvez utilizando a mesma via.

e a sobrevivência celular. Alguns melanomas, principalmente os que afetam as extremidades ou as mucosas, apresentam mutações ativadoras no receptor c-KIT da tirosina quinase. Os agentes que inibem seletivamente a forma mutante de BRAF e c-KIT produziram respostas drásticas em pacientes com tumores metastáticos e mutações em BRAF e c-KIT, respectivamente, um exemplo encorajador para o desenvolvimento de terapias moleculares-alvo específicas de doenças desesperadoras.

MORFOLOGIA

Ao contrário do nevo benigno, os melanomas apresentam **variações marcantes na pigmentação**, incluindo tons de preto, marrom, vermelho, azul-escuro e cinza (Fig. 23-22, A). As **bordas são irregulares** e muitas vezes "dentadas".

Microscopicamente, as células malignas crescem como ninhos malformados ou como células individuais em todos os níveis da epiderme (disseminação pagetoide) ou nos nódulos dérmicos expansivos, que constituem as fases de crescimento radial e vertical, respectivamente (Fig. 23-22, B e C). É importante notar que os melanomas expansivos superficiais estão frequentemente associados com infiltrado linfocitário ativo (Fig. 23-22, B), característica que pode refletir na resposta do hospedeiro aos antígenos específicos do tumor. **A natureza e a extensão da fase de crescimento vertical determinam o comportamento biológico dos melanomas.** Ao registrar e utilizar essas e outras variáveis em conjunto é possível predizer o prognóstico.

Em geral, as células individuais do melanoma são consideravelmente maiores do que as células dos nevos. Apresentam grandes núcleos com contornos irregulares, cromatina caracteristicamente aglomerada na periferia da membrana nuclear e nucléolos eosinofílicos (cor "vermelho-cereja") proeminentes (Fig. 23-22, D). A imuno-histoquímica pode ser útil na identificação de depósitos metastáticos (Fig. 23-22, D, detalhe).

Características Clínicas

Embora a maioria dessas lesões se origine na pele, outros locais de envolvimento incluem *o esôfago*, *as meninges*, *os olhos* e *as superfícies das mucosas oral* e *orogenital*. Os comentários a seguir se aplicam aos melanomas cutâneos.

Os melanomas da pele são geralmente assintomáticos, embora o prurido possa ser a manifestação inicial. *O sinal clínico mais importante é uma alteração na cor ou no tamanho de uma lesão pigmentada*. Os principais sinais clínicos de alerta são:

1. Aumento rápido de um nevo preexistente
2. Coceira ou dor na lesão
3. Desenvolvimento de uma ova lesão pigmentada durante a vida adulta
4. Irregularidades nas bordas de uma lesão pigmentada
5. Variação de cor dentro de uma lesão pigmentada

Esses princípios expressos são chamados de ABC do melanoma: *a*ssimetria, *b*orda, *c*or, *d*iâmetro e *e*volução (alteração de um nevo existente). É extremamente importante reconhecer os melanomas e intervir o mais rápido possível. A grande maioria das lesões superficiais é curável por excisão cirúrgica, enquanto o melanoma metastático apresenta prognóstico muito pobre.

A probabilidade de metástase é prevista pela medição da profundidade da invasão em milímetros da fase vertical do crescimento nodular ao topo da camada de células granulares da epiderme sobrejacente (espessura de Breslow). O risco de metástases também é aumentado nos tumores com alta taxa mitótica e naqueles que não conseguem induzir resposta imune local. Na ocorrência de metástases, não somente os linfonodos regionais estão envolvidos, mas também fígado, pulmões, cérebro e praticamente qualquer outro local que possa sofrer disseminação hematogênica. A biópsia do linfonodo sentinela (o primeiro linfonodo de drenagem de um melanoma primário) no momento da cirurgia fornece informações adicionais sobre a agressividade biológica do tumor.

Em alguns casos, as metástases podem aparecer pela primeira vez muitos anos após a excisão cirúrgica completa do tumor primário, sugerindo uma longa fase de latência, período em que

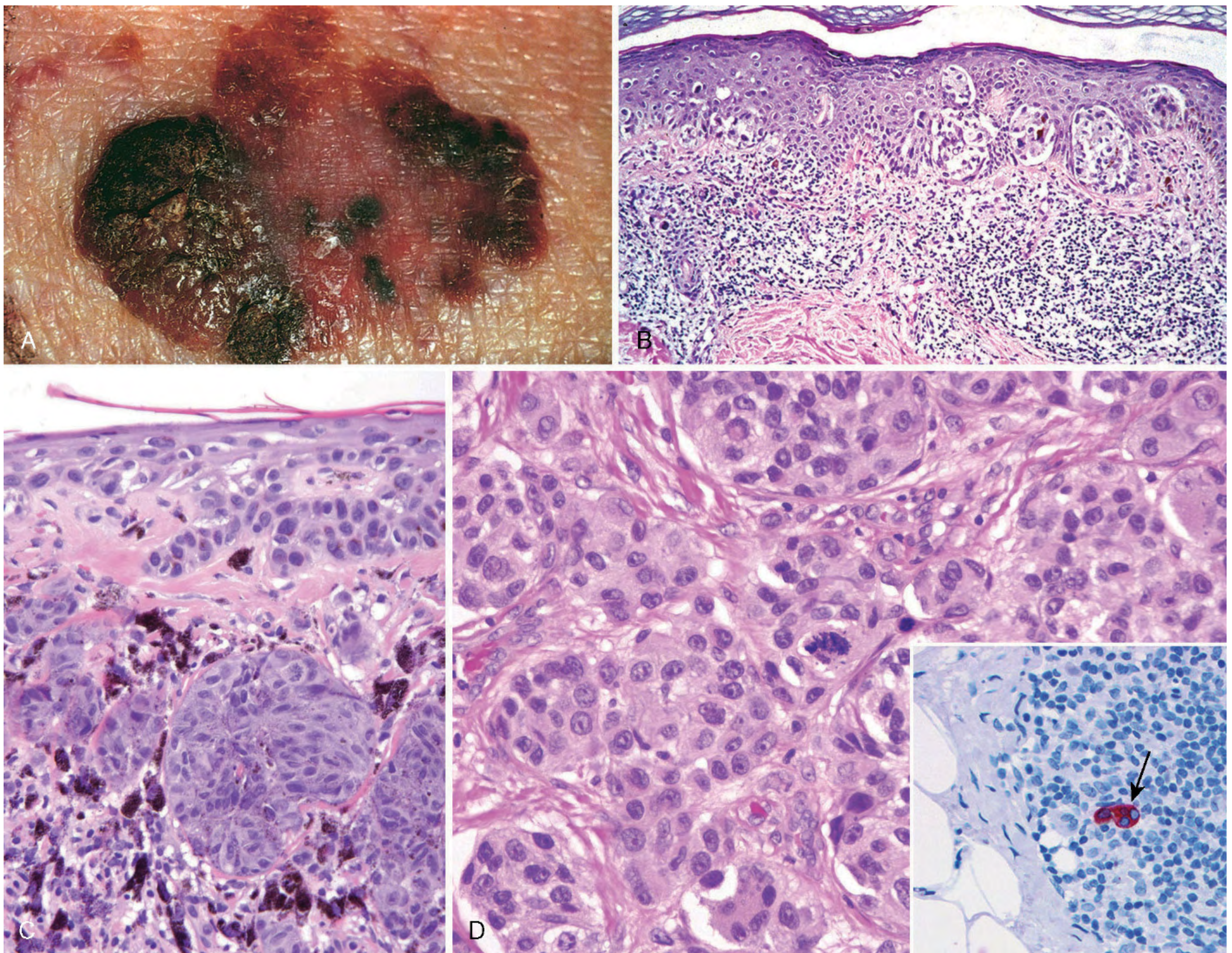


Figura 23-22 Melanoma. **A,** Na avaliação clínica, as lesões tendem a ser maiores que os nevos, com contornos e pigmentações irregulares. Áreas maculares indicam crescimento superficial inicial (crescimento radial), enquanto as áreas elevadas indicam, com frequência, invasão dérmica (crescimento vertical). **B,** Fase de crescimento radial, com propagação de ninhos e células individuais do melanoma dentro da epiderme. **C,** Fase de crescimento vertical, com agregados nodulares de células tumorais infiltrantes no interior da derme (a epiderme está à *direita*). **D,** As células do melanoma apresentam núcleos hipercromáticos de tamanho e forma irregulares, e com nucléolos proeminentes. Mitoses, incluindo as formas atípicas, como as observadas no centro desse campo, muitas vezes são encontradas. O *detalhe* mostra linfonodo sentinela contendo um pequeno grupo de células do melanoma metastático (*seta*), detectado pela coloração da técnica de imuno-histoquímica para o marcador melanocítico HMB-45.

Os autores agradecem ao Dr. Ronald Rapini, ao Dr. Robert Jordan e ao Departamento de Dermatolgia da University of Texas Medical School em Houston pelas muitas fotografias clínicas deste capítulo. As contribuições do Dr. George Murphy a este capítulo em edições anteriores também são altamente apreciadas.

o tumor pode ser mantido sob controle pela resposta imune do hospedeiro. O reconhecimento do provável papel da resposta imune do hospedeiro conduziu a ensaios terapêuticos com imunomoduladores. Algumas respostas impressionantes em pacientes com melanoma avançado foram observadas, especialmente os anticorpos que bloqueiam os inibidores endógenos da respostas imune, como o CTLA-4 e o PD-1, liberando assim as "travas" na imunidade antitumoral do hospedeiro.

RESUMO

Lesões Melanocíticas: Benignas e Malignas

- A maioria dos *nevos melanocíticos* apresenta mutações ativadoras em *BRAF* e, menos frequentemente, em *NRAS*, mas a maioria deles nunca sofre transformação maligna.
- A maioria dos *nevos displásicos* esporádicos é mais bem considerado como marcadores de risco dos melanomas, em vez de lesões precursoras. Os nevos displásicos são caracterizados por atipias citológicas e arquiteturais.
- O *melanoma* é um tumor maligno altamente agressivo; tumores com apenas alguns milímetros de espessura podem originar metástases potencialmente fatais.
- Na maioria dos casos, o melanoma progride de uma forma intraepitelial (*in situ*) para uma forma invasiva (dérmica). As características do tumor dérmico, como a profundidade de invasão e a atividade mitótica, se correlacionam com a sobrevida.

BIBLIOGRAFIA

Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 353:2135, 2005. *[A modified classification of melanoma based on both clinical and genetic features. Such molecular classification schemes are critical for progress in targeted therapy.]*

Elder DE: Dysplastic nevi: an update. Histopathology 56:112, 2010. *[Balanced presentation of the histology and pathogenesis of dysplastic nevi and their relationship to melanoma.]*

Epstein EH: Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. Nat Rev Cancer 8:743, 2008. *[Epidemiology, clinical presentation, molecular pathogenesis, and novel treatment options are succinctly reviewed.]*

Ibrahim N, Haluska FG: Molecular pathogenesis of cutaneous melanocytic neoplasms. Annu Rev Pathol 4:551, 2009. *[The genetic pathways relevant to melanoma suggest future therapeutic interventions.]*

Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. Nat Rev 4:211, 2004. *[Lymphocytic subtypes and targeting in relation to cutaneous inflammatory diseases providing insight into common pathogenic features.]*

Nestle FO, Kaplan DH, Barker J: Psoriasis. N Engl J Med 361:496, 2009. *[Pathogenesis, clinical features, and new targeted treatment options are discussed.]*

Khavari PA: Modelling cancer in human skin tissue. Nat Rev Cancer 6:270, 2006. *[Models of human epidermal carcinogenesis indicate that multiple mutations in specific pathways are required for malignant transformation.]*

Tsai KY, Tsao H: The genetics of skin cancer. Am J Med Genet 131C:82, 2004. *[The genetic bases for skin malignancies are presented along with their associations with predisposing human genetic syndromes that provide insight into their pathogenesis.]*

Ujiie H, Shibaki A, Nishie W, Shimizu H: What's new in bullous pemphigoid. J Dermatol 37:194, 2010. *[Recent review of bullous pemphigoid pathogenesis.]*

Yokoyama T, Amagai M: Immune dysregulation of pemphigus in humans and mice. J Dermatol 37:205, 2010. *[A review of immune disturbances that may underlie pemphigus.]*

Índice

Páginas com números seguidos por "f" indicam figuras; por "t", tabelas; e por "q", quadros.

B

E

F

G

H

M

N

O

Q

X